

Universitätsspital Zürich, Zürich

Klinik für Kardiologie

Direktor: Prof. Dr. med. Frank Ruschitzka

Betreuung der Masterarbeit: PD Dr. med. Frank Enseleit

Leitung der Masterarbeit: Prof. Dr. med. Frank Ruschitzka

**Einfluss der Assist-Device-Therapie auf die kardiale links- und
rechtsventrikuläre Funktion**

MASTERARBEIT

zur Erlangung des akademischen Grades

Master of Medicine (M Med)

der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von

Aurelia Elena Reiser (11-930-443)

2019

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	3
2. Liste der verwendeten Abkürzungen	5
3. Einleitung.....	6
4. Material und Methoden	10
4.1. Setting	10
4.2. Patienten	10
4.3. Statistik	10
4.4. Ethik	12
5. Resultate	13
5.1. Patientencharakteristika	13
5.2. Mortalität	14
5.3. Veränderung der echokardiographischen Daten über die Zeit	15
5.3.1. Linker Vorhof und linker Ventrikel	15
5.3.2. Rechter Vorhof und rechter Ventrikel	18
5.3.3. Einfluss der unterschiedlichen Assist Devices	19
5.4. Tabellen und Abbildungen	22
6. Diskussion	38
6.1. Wichtigste Resultate im Kontext der Literatur	38
6.1.1. Mortalität	38
6.1.2. Linker Vorhof und linker Ventrikel	39
6.1.3. Rechter Vorhof und rechter Ventrikel	41
6.1.4. Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Arten von Assist Devices	43
6.1.5. Weitere Einflussfaktoren	46
6.2. Stärken und Limitationen der Studie	47
6.3. Implikationen	49
6.4. Unbeantwortete Fragen	50
7. Literaturverzeichnis	52
8. Lebenslauf	55
9. Erklärung	56

1. Zusammenfassung

Einleitung, Fragestellung: Die Assist Device Therapie führt zu zahlreichen Veränderungen auf struktureller, zellulärer, molekularer und genetischer Ebene. Dieser Vorgang wird als «reverse remodeling» bezeichnet. In der Schweiz wurde «reverse remodeling» im Rahmen der Assist Device Therapie noch wenig erforscht. Ziel dieser Arbeit ist es, anhand echokardiographischer Daten strukturelle und funktionelle Veränderungen des Herzens im Rahmen der Assist Device Therapie zu untersuchen.

Methoden: In dieser retrospektiven Studie wurden sämtliche echokardiographischen Daten von 96 Patienten, welche im Zeitraum zwischen September 2004 und Juli 2016 am Universitätsspital Zürich ein Assist Device (VAD) erhielten, ausgewertet. 53% aller Patienten erhielten ein linksventrikuläres Assist Device (LVAD), 47% ein biventrikuläres Assist Device (BiVAD).

Resultate: Das mediane Überleben betrug 688 Tage, zwischen den verschiedenen Arten von VAD bestand kein signifikanter Überlebensunterschied. Es konnten signifikante Abnahmen der Grösse des linken Vorhofs (endsystolischer Durchmesser, ESD LA) sowie des Volumens des linken Ventrikels (auf Körperoberfläche indexiertes enddiastolisches Volumen, EDVI) unter VAD-Therapie festgestellt werden ($p = 0.002$ respektive $p = 0.031$). Auch eine Abnahme der Mitralinsuffizienz konnte beobachtet werden ($p < 0.001$). Bei der Auswurfraction des linken Ventrikels (EF) hingegen konnte keine signifikante Veränderung festgestellt werden ($p = 0.069$). Weiter hatte die VAD-Therapie einen Einfluss auf die Grösse des rechten Ventrikels (Area D), den Druckunterschied zwischen rechtem Ventrikel und Vorhof (RV/RA) sowie auf die «tricuspidal annular motion» (TAM). Alle drei Parameter nahmen im Verlaufe der Therapie ab (Area D: $p = 0.019$, RV/RA: $p < 0.001$, TAM: $p = 0.002$). Als möglicher Einflussfaktor stellte sich das Alter heraus. Bei Patienten, welche jünger als 50 Jahre alt waren, konnte eine signifikante Abnahme des ESD LA ($p = 0.012$) und EDVI ($p = 0.045$) sowie eine signifikante Zunahme der EF ($p = 0.003$) beobachtet werden, was bei Patienten 50 Jahre und älter nicht der Fall war ($p > 0.05$). Die Art des VAD war ein weiterer Einflussfaktor. Sowohl Parameter der linken Herzhälfte (EDV, ESD LA) als auch Parameter der rechten Herzhälfte (endsystolischer Durchmesser des rechten Vorhofs und auf Körperoberfläche indexierte Area D) nahmen bei Patienten mit einem BiVAD im Gegensatz zu Patienten mit einem LVAD signifikant ab ($p = 0.002$, 0.005 ,

0.03, 0.043 respektive), die EF nahm bei Patienten mit einem BiVAD signifikant zu ($p = 0.007$).

Schlussfolgerungen: In dieser retrospektiven Studie konnten signifikante strukturelle und funktionelle Veränderungen des Herzens beobachtet werden. Diese waren insbesondere bei einer biventrikulären Unterstützung festzustellen. Das Alter war ein weiterer möglicher Einflussfaktor, bei Patienten unter 50 Jahren konnten signifikante morphologische und funktionelle Veränderungen festgestellt werden. Inwiefern diese Veränderungen auf «reverse remodeling» zurückzuführen sind oder auf die reine Druck-und Volumenentlastung im Rahmen der Assist Device Therapie, bleibt noch unklar.

2. Liste der verwendeten Abkürzungen

BiVAD	Biventricular assist device; biventrikuläres Herzunterstützungssystem
BTC	Bridge to candidacy
BTR	Bridge to recovery
BTT	Bridge to transplantation
DT	Destination therapy
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenation
EDD	Enddiastolischer Durchmesser
EF	Auswurfraction
ESD	Endsystolischer Durchmesser
Fac	Fractional area change
FFR	Force frequency relationship
HVAD	HeartWare
INTERMACS	Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support
LA	Linker Vorhof
LV	Linksventrikulär
LVAD	Left ventricular assist device; linksventrikuläres Herzunterstützungssystem
MAM	Mitral annular motion
postop.	Postoperativ
präop.	Präoperativ
RA	Rechter Vorhof
RV	Rechtsventrikulär
RVAD	Right ventricular assist device; rechtsventrikuläres Herzunterstützungssystem
RV/RA	Druckgradient zwischen rechtem Ventrikel und rechtem Vorhof
SERCA 2a	Sarcoendoplasmic reticulum calcium transport ATPase 2a
TAM	Tricuspidal annular motion
VAD	Ventricular Assist Device; Herzunterstützungssystem

3. Einleitung

Rund 1-2% der europäischen Bevölkerung sind von Herzinsuffizienz betroffen, 5 bis 10 neue Patienten pro 1000 Personen kommen jedes Jahr hinzu (1). Gemäss diesen Daten sind in der Schweiz bei einer aktuellen Bevölkerung von 8.4 Millionen (2) rund 130'000 Menschen von Herzinsuffizienz betroffen und jedes Jahr kommen rund 60'000 neue Fälle hinzu. Als Goldstandard für die Therapie einer therapierefraktären terminalen Herzinsuffizienz wird die Herztransplantation betrachtet. 2017 wurden in der Schweiz 40 Herztransplantationen durchgeführt (3). Auf der Warteliste für eine Herztransplantation standen dem gegenüber jedoch 148 Personen (3). Zur Überbrückung der Wartezeit kann bei kritisch kranken Patienten, welche ansonsten die Wartezeit auf ein Spenderorgan nicht überleben würden, ein Herzunterstützungssystem (Assist Device) eingesetzt werden («bridge to transplantation», BTT) (4). Auch bei weiteren terminal herzinsuffizienten Patienten, welche jedoch nicht transplantiert werden können, werden Assist Devices verwendet – als Überbrückung bis Patienten ohne absolute Kontraindikationen die Transplantationsbedingungen erfüllen («bridge to candidacy», BTC), oder auch bei Patienten, welche für eine Herztransplantation nicht in Frage kommen, als definitive lebenslange Therapie («destination therapy», DT) (5).

Die REMATCH-Studie aus dem Jahre 2001 hat gezeigt, dass der Einsatz eines Assist Devices im Rahmen einer «destination therapy» der rein medikamentösen Therapie bezüglich Überleben überlegen ist (6). Nichtsdestotrotz birgt das eingesetzte Fremdmaterial auch Risiken für Komplikationen. Einerseits kann es zu Thromben in der Pumpe und zu thromboembolischen Ereignissen, insbesondere zerebrovaskulären Insulten, kommen. Aufgrund der notwendigen Antikoagulation sind auch Blutungen, besonders gastrointestinale Blutungen, möglich. Andererseits stellt das Fremdmaterial auch einen Risikofaktor für Infektionen wie Driveline-Infektionen und Sepsis dar. Dies wird durch die ROADMAP-Studie (7) aus dem Jahre 2017 illustriert. Patienten mit einem LVAD hatten zwar ein höheres Zweijahresüberleben als Patienten mit optimaler medikamentöser Therapie, jedoch auch eine höhere Rate an Komplikationen.

Die sich auf dem Markt befindlichen Herzunterstützungssysteme unterscheiden sich unter anderem in ihrem Pumpmechanismus und in ihrem Verwendungszweck. In dieser Studie wurden drei verschiedene Assist Devices verwendet.

Zwei dieser Herzunterstützungssysteme - INCOR (BerlinHeart GmbH, Berlin, Deutschland) sowie HeartWare (HeartWare Inc., Framingham, MA, USA) - sind sogenannte linksventrikuläre Assist Devices (LVAD). LVAD unterstützen die linke Herzkammer, indem sie Blut aus dem Apex des linken Ventrikels entnehmen und via eine Pumpe wieder über die Aorta ascendens dem systemischen Kreislauf zuführen (8). INCOR und HeartWare (HVAD) unterscheiden sich unter anderem in ihrem Pumpmechanismus. Beide sind kontinuierliche Pumpen, das heisst, die Pumpe bewegt beinahe kontinuierlich das Blut. Bei INCOR wird dies durch einen axialen Rotor erreicht, bei HVAD dagegen durch einen zentrifugalen Rotor (8). Das EXCOR Assist Device (BerlinHeart GmbH, Berlin, Deutschland) wird als biventrikuläres Herzunterstützungssystem verwendet. Dies bedeutet, dass jeweils eine Pumpe die rechte Herzhälfte und die linke Herzhälfte unterstützt. Zur Unterstützung der linken Herzhälfte wird das Blut wie bei den LVAD aus dem Apex des linken Ventrikels entnommen und nach Passieren der Pumpe wieder in die Aorta ascendens zurückgeführt. Rechtsseitig wird das Blut aus dem rechten Vorhof entnommen und via Truncus pulmonalis wieder dem Lungenkreislauf zugeführt. Die Pumpen selbst sind pulsatile Pumpen. Bei pulsatilen Pumpen wird das Blut durch die Verschiebung einer Membran bewegt. Das EXCOR Assist Device ist eine pneumatische Pumpe, was bedeutet, dass die Membran durch das Zu- und Abführen von Luft bewegt wird. Die Membran unterteilt die Kammer der Pumpe in einen blutgefüllten und einen luftgefüllten Teil. Wird Luft zugeführt, so wird das Blut aus der Kammer gepumpt; wird die Luft wieder aus der Kammer entfernt, fliesst das Blut in die Kammer hinein. Klappen gewährleisten einen unidirektionalen Fluss (8). Im Gegensatz zu den beiden linksventrikulären Assist Devices ist das EXCOR ein parakorporales VAD, das heisst, die beiden Pumpen befinden sich ausserhalb des Thorax.

Bei einigen Patienten konnte im Verlaufe der Therapie mit einem Herzunterstützungssystem eine Erholung der Herzfunktion beobachtet werden, welche eine Explantation des Assist Devices ermöglichte («bridge to recovery», BTR). Dies stand im Gegensatz zu der bisherigen Annahme, dass die Herzen von Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz unwiderruflich geschädigt sind. Die Forschung auf diesem Gebiet hat gezeigt, dass die Therapie mit einem Herzunterstützungssystem zu vielfältigen Veränderungen auf struktureller, zellulärer, extrazellulärer, molekularer und genetischer Ebene führt, ein Prozess, welcher – im Gegensatz zu dem bei chronischer

Herzinsuffizienz beobachteten Remodeling - als «reverse remodeling» bezeichnet wird (8).

Als Grundlage für «reverse remodeling» wird die Normalisierung des systemischen Blutdrucks und die damit verbundene verminderte Aktivierung des autonomen Nervensystems und neurohormonaler Systeme sowie die Volumen- und Druckentlastung der unterstützten Ventrikel durch die Herzunterstützungssysteme betrachtet (8). Es gilt zwischen reiner Volumenentlastung und dem eigentlichen «reverse remodeling» zu unterscheiden. Bei einer reinen Volumenentlastung kommt es nicht zu einer Verschiebung der enddiastolischen Druck-Volumen-Kurve (EDPVR). Bei «reverse remodeling» hingegen kommt es zu einer Verschiebung der EDPVR-Kurve nach links bei gleichzeitiger Zunahme der Steigung (9). Dadurch fällt auch die Volumenentlastung bei gleicher Druckentlastung viel stärker aus als bei reiner Volumenentlastung (9, 10). Auf zellulärer Ebene konnte bei «reverse remodeling» eine Normalisierung der Force-Frequency-Relationship (FFR), welche die kontraktile Reaktion von Kardiomyozyten auf Veränderungen der Stimulationsfrequenz beschreibt, beobachtet werden (11). Nebst der Normalisierung der FFR wurde eine erhöhte Expression der «sarcoendoplasmic reticulum calcium transport ATPase 2a» (SERCA 2a), welche Calcium aus dem Zytoplasma in das sarkoplasmatische Reticulum zurückpumpt, beobachtet (11). Auch wurden Veränderungen bei weiteren an der Muskelkontraktion beteiligten Proteinen festgestellt, unter anderem eine Reversibilität der bei Herzinsuffizienz beobachteten Hyperphosphorylation des sarkoplasmatischen Ryanodin-Rezeptors (12). Zudem konnten Veränderungen in diversen weiteren Signalwegen festgestellt werden. So konnte unter anderem eine Erholung der bei chronischer Herzinsuffizienz verminderten Dichte an beta-adrenergen Rezeptoren (12, 13) mit normalisierter Antwort auf Stimulation durch β -adrenerge Agonisten (13) beobachtet werden. Gesamthaft kommt es auf genetischer Ebene jedoch im Rahmen des «reverse remodeling» nur zu einer Normalisierung von rund 5% der über 3'000 bei Herzinsuffizienz veränderten Genen (14). Hinzu kommt, dass andere Gene durch die Assist Device Therapie dysreguliert werden (14). Weiter werden auch Veränderungen im Bereich der nichtkodierenden Ribonukleinsäuren (RNA) diskutiert (15). Assist Devices führen also zu einer Veränderung des Transkriptoms, welche sich sowohl von dem Transkriptom bei terminaler Herzinsuffizienz als auch von dem Transkriptom gesunder Personen unterscheidet.

Auf morphologischer Ebene schliesslich führt «reverse remodeling» zu einer Abnahme der Grösse und des Volumens von Vorhof und Ventrikel sowie zu einer Zunahme der Wanddicke in Bereichen des Ventrikels mit erhaltener Kontraktilität (9, 16, 17). Auch eine Abnahme der Mitralinsuffizienz bei linksventrikulärer Unterstützung wird beschrieben (18). Weiter kann eine Zunahme der ventrikulären Auswurffraktion beobachtet werden (19-21). Die Veränderungen beschränken sich dabei nicht unbedingt ausschliesslich auf die unterstützte Herzhälfte. So ist eine Verbesserung des rechtsventrikulären «global systolic strain» unter rein linksventrikulärer Unterstützung beschrieben worden (22). Bezüglich Veränderungen der Grösse des rechten Ventrikels unter LVAD-Therapie ist die Datenlage uneinheitlich, es werden von Abnahmen, aber auch von fehlenden Veränderungen berichtet (19, 23). Zusätzlich zu den morphologischen Veränderungen können auch hämodynamische Veränderungen festgestellt werden. So kommt es unter anderem zu einer Abnahme des mittleren pulmonalarteriellen Drucks, des pulmonalkapillären Wedge-Drucks und des pulmonal-vaskulären Widerstands sowie zu einer Zunahme des Herzzeitvolumens (24).

Ziel dieser Arbeit ist es, anhand von Patientendaten des Universitätsspitals Zürich den Einfluss von Herzunterstützungssystemen auf die kardiale Funktion und Morphologie genauer zu untersuchen. Dazu sollen die zeitlichen Entwicklungen zahlreicher echokardiographischer Parameter sowohl der linken, als auch der rechten Herzhälfte graphisch dargestellt und ausgewertet werden. Weiter soll der Einfluss unterschiedlicher Arten von Assist Devices (biventrikulär versus linksventrikulär) analysiert werden.

4. Material und Methoden

4.1. Setting

Es handelt sich um eine retrospektive Studie sämtlicher Patienten, welche seit der ersten Implantation eines Assist Device im September 2004 bis Juli 2016 am Universitären Herzzentrum des Universitätsspital Zürich ein Herzunterstützungssystem implantiert bekamen (siehe Abschnitt 4.2, Patienten). Von den insgesamt 102 Patienten wurden 96 Patienten in die Studie eingeschlossen. 51 Patienten (53%) erhielten ein linksventrikuläres Assist Device (LVAD), davon 15 Patienten ein INCOR (Berlin Heart GmbH, Berlin, Deutschland) und 36 Patienten ein HeartWare (HeartWare Inc., Framingham, MA, USA). Die verbleibenden 45 Patienten erhielten ein biventrikuläres Assist Device (BiVAD) vom Typ EXCOR (Berlin Heart GmbH, Berlin, Deutschland).

4.2. Patienten

Die Patienten erhielten alle zwischen September 2004 und Juli 2016 ein VAD am Universitätsspital Zürich. Ausschlusskriterien waren Patienten mit komplexen kongenitalen Herzfehlern (n=4) sowie Patienten, welche ein BiVAD erhielten, welches kein EXCOR war (n=1) sowie Patienten, bei welchen keine Einwilligung zur Verwendung ihrer Daten vorhanden war (n=1). Der Nachbeobachtungszeitraum dauerte bis August 2016 oder bis zur Explantation des VAD, Herztransplantation oder Tod, je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat. Sämtliche Patienten erhielten eine leitliniengerechte Therapie der Herzinsuffizienz (4). Bei 32 Patienten (33.7%) war präoperativ eine Therapie mit einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) notwendig. Echokardiographische Daten, welche präoperativ unter ECMO-Therapie gewonnen wurden, wurden nicht in die Auswertung miteinbezogen. Zur Berechnung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (GFR) wurde die CKD-EPI-Formel verwendet (25).

4.3. Statistik

Sämtliche echokardiographischen Daten von 3 Monaten präoperativ bis Ende des Nachbeobachtungszeitraumes wurden erfasst.

Analysierte echokardiographische Daten waren Insuffizienz der Herzklappen, Auswurffraktion des linken Ventrikels (EF) sowie Dimensionen des rechten und linken Vorhofs (endsystolisch), des linken Ventrikels (endsystolisch und enddiastolisch) und des rechten Ventrikels (enddiastolisch). Die Klappeninsuffizienz wurde anhand folgender Skala gewertet: 0 (keine), 1 (minimal), 2 (leicht), 3 (mittelschwer), 4 (schwer).

Für die statistische Analyse der echokardiographischen Daten wurden diese in folgende Kategorien unterteilt: Präoperativ (3 Monate präoperativ – Operation), 1 Woche postoperativ (0-7 Tage postop.), 1 Monat postoperativ (8-44 Tage postop.), 3 Monate postoperativ (45 – 135 Tage postop.), 6 Monate postoperativ (136-225 Tage postop.), 12 Monate postoperativ (226-499 Tage postop.) sowie 500 oder mehr Tage postoperativ (> 499 Tage postop.). Waren für einen Zeitraum mehrere Datenpunkte je Patient vorhanden, so wurde deren Mittelwert verwendet.

Die Entwicklung der echokardiographischen Parameter über die Zeit wurde mittels Streudiagramm und Box Plot dargestellt, sowohl in absoluten Zahlen als auch relativ zu den Ausgangswerten. Da gewisse Parameter die Voraussetzung der Normalverteilung nicht erfüllten, wurden Unterschiede über die Zeit mittels des nichtparametrischen Kruskal-Wallis-Test bestimmt. Für paarweise post-hoc Vergleiche wurde der Dunn-Test verwendet.

Zum Vergleich der präoperativen Charakteristika der Patienten in den unterschiedlichen Assist-Device-Gruppen wurden p-Werte ermittelt. Für intervallskalierte normalverteilte Daten wurden diese mittels ANOVA berechnet, für ordinalskalierte Daten sowie nicht-normalverteilte intervallskalierte Daten mittels Kruskal-Wallis und für nominalskalierte Daten mittels Chi-Quadrat-Test.

Zur Darstellung des Überlebens wurde die Kaplan-Meier-Methode angewendet. Zur Überprüfung der statistischen Signifikanz der Überlebensunterschiede zwischen den unterschiedlichen Assist-Devices wurde eine Cox-Regression durchgeführt, wobei Verletzungen der Annahme der proportionalen Hazards durch eine entsprechende Wahl der Zeiträume berücksichtigt wurden.

Statistische Signifikanz wurde angenommen, wenn bei einem zweiseitigen Test $p < 0.05$ war. Das verwendete Statistikprogramm war Stata 14.2 (Stata Corp., College Station, TX, USA).

4.4. Ethik

Alle Patienten, welche in die Studie eingeschlossen wurden, unterschrieben einen Generalkonsent zur Forschungsfreigabe gesundheitsbezogener Personendaten für retrospektive anonymisierte Datenanalysen. Es wurden keine Patienten in die Studie eingeschlossen, welche nicht der Forschungsfreigabe zugestimmt haben. Sämtliche Daten wurden mit einem Code verschlüsselt, die Auswertung erfolgte anonymisiert. Sämtliche identifizierenden Daten wurden getrennt aufbewahrt. Das Projekt wurde von der Ethik-Kommission des Kanton Zürich genehmigt (Nr. 2018-02264).

5. Resultate

5.1. Patientencharakteristika

Total erfüllten 96 Patienten die Einschlusskriterien, davon erhielten 45 (46.9%) Patienten ein EXCOR, 15 Patienten (15.6%) ein INCOR und 36 Patienten (37.5%) ein LVAD von HeartWare (HVAD).

Die Patienten waren zwischen 16 und 73 Jahre alt, wobei das Durchschnittsalter 51 Jahre betrug. Patienten mit einem EXCOR waren im Durchschnitt jünger als jene mit einem HVAD (EXCOR 46.2, 95% KI 31.6 – 60.8; HVAD 56.5, 95% KI 45.1 – 67.9; $p = 0.001$).

Von den Patienten waren 79% männlich, 21% weiblich. Zwischen den unterschiedlichen Assist Devices bestand kein signifikanter Unterschied ($p = 0.4$) in der Geschlechterverteilung.

Die durchschnittliche Dauer der Therapie mit einem Assist Device betrug 161 Tage, wobei die kürzeste Dauer 1 Tag betrug, die längste 962 Tage. Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Dauer der Assist Device Therapie zwischen den unterschiedlichen Assist Devices ($p = 0.44$).

Die häufigsten zugrundeliegenden Herzerkrankungen waren die ischämische Kardiomyopathie (41 Patienten, 42.7%) sowie die dilatative Kardiomyopathie (39 Patienten, 40.6%). Weitere Ursachen waren Myokarditis ($n=7$), arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie ($n=2$), postpartale Kardiomyopathie ($n=2$), restriktive Kardiomyopathie ($n=1$) sowie Non-Compaction Kardiomyopathie ($n=1$). Bei 3 Patienten liess sich keine klare Ursache identifizieren. Zwischen den unterschiedlichen Devices bestand kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Grunderkrankungen ($p = 0.16$).

34 Patienten (35.4%) starben während der Therapie mit einem Assist Device, bei 42 Patienten (43.8%) wurde eine Herztransplantation durchgeführt. Bei einem Patienten konnte eine Erholung der Herzfunktion unter Assist Device Therapie festgestellt werden, so dass das implantierte INCOR wieder explantiert werden konnte. Bei weiteren 2 Patienten wurde aufgrund von postoperativem Rechtsherzversagen ein Wechsel von INCOR zu EXCOR durchgeführt. 17 Patienten (17.7%) waren am Ende des Beobachtungszeitraumes noch unter Therapie mit einem Assist Device.

Ein Vergleich des Outcomes zwischen den unterschiedlichen Assist Devices zeigte, dass Patienten mit einem HeartWare Assist Device (HVAD) seltener eine Herztransplantation erhielten als Patienten mit einem INCOR ($p = 0.008$) oder EXCOR ($p < 0.001$), im Vergleich zu den INCOR Patienten jedoch seltener nach einer Herztransplantation verstarben ($p = 0.02$). Weiter befanden sich signifikant mehr Patienten mit einem HVAD am Ende des Beobachtungszeitraums noch unter Assist Device Therapie als Patienten mit einem INCOR oder EXCOR (HVAD 41.7%, EXCOR 4.4%, INCOR 0%, $p < 0.001$).

Beim Vergleich der präoperativen Eigenschaften der Patienten zwischen den unterschiedlichen Assist Devices zeigte sich, dass Patienten mit einem HVAD im Vergleich zu Patienten mit einem INCOR häufiger präoperativ durch eine ECMO unterstützt wurden (HVAD 47.2%, INCOR 7.1%, $p = 0.009$). Weiter hatten Patienten mit einem INCOR eine signifikant kleinere Körperoberfläche als Patienten mit einem EXCOR oder HVAD (INCOR 1.4 m^2 , EXCOR 1.9 m^2 , HVAD 1.9 m^2 , $p < 0.001$).

Ein Vergleich der präoperativen echokardiographischen Messungen zeigte, dass Patienten mit einem EXCOR präoperativ einen signifikant grösseren rechten Ventrikel aufwiesen als Patienten mit einem HVAD oder INCOR (EXCOR 31.0 cm^2 , INCOR 21.7 cm^2 , HVAD 26.3 cm^2 , $p = 0.001$). Im Vergleich zu Patienten mit einem HVAD wiesen zudem Patienten mit einem EXCOR einen grösseren endsystolischen Durchmesser des rechten Vorhofs in der kurzen Achse auf (EXCOR 5.5 cm, HVAD 4.8 cm, $p = 0.005$). Weiter hatten Patienten mit einem EXCOR Assist Device verglichen mit Patienten mit einem INCOR einen signifikant grösseren enddiastolischen Durchmesser des rechten Ventrikels in der kurzen Achse (EXCOR 4.0 cm, INCOR 3.3 cm, $p = 0.001$).

Der Vergleich der präoperativen Laborwerte zeigte für Troponin signifikante Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Assist Devices. So hatten Patienten mit einem INCOR signifikant tiefere Troponin-Werte präoperativ als Patienten mit einem EXCOR oder HVAD (EXCOR 70 ng/l, HVAD 100 ng/l, INCOR 40 ng/l, $p = 0.011$).

5.2. Mortalität

Abbildung 1 zeigt die Kaplan-Meier-Überlebenskurve für alle Patienten, Abbildung 2 die Kaplan-Meier-Kurve für die drei Arten von Device.

Zensiert wurden Herztransplantation, Explantation des Assist Devices und Patienten, welche am Ende des Beobachtungszeitraumes noch unter Assist Device Therapie waren.

Das mediane Überleben betrug 688 Tage. Gesamthaft starben 34 Patienten (35.4%) während der VAD-Therapie. Nach 1 Monat lebten noch 87.4%, nach 12 Monaten 62.7%.

Eine Stratifizierung der Überlebensdaten nach den unterschiedlichen Arten von Assist Devices zeigte ein Überleben nach 1 Monat von 91.1% für Patienten mit einem EXCOR, 80.6% für Patienten mit einem HVAD und 93.3% für Patienten mit einem INCOR. Nach 12 Monaten betrugen die Überlebensraten 65.8% für Patienten mit einem EXCOR, 59.5% für Patienten mit einem HVAD sowie 67.8% für Patienten mit einem INCOR. Das mediane Überleben für Patienten mit einem EXCOR betrug 897 Tage, für Patienten mit einem HVAD 537 Tage. Eine Cox-Regression für den Bereich, in welchem die Proportional-Hazard-Annahme gegeben ist (9 bis 402 Tage), zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied im Überleben zwischen Patienten mit einem EXCOR im Vergleich zu Patienten mit einem HVAD ($p = 0.084$). Analog dazu konnte auch zwischen Patienten mit einem INCOR und einem HVAD (0 bis 114 Tage) sowie für Patienten mit einem EXCOR und INCOR (101 bis 314 Tage) kein signifikanter Überlebensunterschied festgestellt werden ($p = 0.221$, respektive $p = 0.230$).

5.3. Veränderung der echokardiographischen Daten über die Zeit

Abbildungen 3-16 zeigen die Entwicklung ausgewählter echokardiographischer Parameter über die Dauer der VAD-Therapie, sowohl absolut als auch relativ zu den präoperativen Ausgangswerten. Tabelle 3 zeigt die Entwicklung der echokardiographischen Parameter über die Dauer der Assist Device Therapie anhand von Median sowie 1. und 3. Quartil. Sämtliche der nachfolgenden Zahlen sind Mediane, wenn nicht anders erwähnt.

5.3.1. Linker Vorhof und linker Ventrikel

Die graphischen Hinweise auf eine Veränderung des endsystolischen Durchmessers des linken Vorhofs (ESD LA) über die Dauer der Assist Device Therapie konnten durch einen Kruskal-Wallis Test ($p = 0.002$) bestätigt werden.

Ein Vergleich der präoperativen Werte mit den Werten 3 Monate nach Implantation des Assist Devices ergab eine signifikante Abnahme des ESD ($p = 0.004$) von präoperativ 5.3 cm auf 4.5 cm nach 3 Monaten. Auch für den auf die Körperoberfläche indexierten ESD des linken Vorhofs (ESDI LA) konnte eine signifikante Veränderung über die Zeit gezeigt werden ($p = 0.011$). Als möglicher Einflussfaktor auf die Entwicklung des ESD konnte aus den Graphiken das Alter ermittelt werden (Abbildung 10). Statistisch konnte für Patienten, die jünger als 50 Jahre waren, eine signifikante Veränderung des ESD über die Dauer der Therapie mit einem Assist Device nachgewiesen werden ($p = 0.012$) mit einer Abnahme des medianen ESD von präoperativ 5.6 cm zu 3.6 cm nach 3 Monaten ($p = 0.003$). Bei Patienten 50 Jahre und älter war keine signifikante Veränderung der ESD festzustellen ($p = 0.195$), im Vergleich zum präoperativen Wert von 5.2 cm betrug die ESD 3 Monate postoperativ 4.9 cm. Es bestanden jedoch zu keinem der Zeitpunkte signifikante Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen ($p > 0.05$). Obige Unterschiede zwischen den Altersgruppen bestanden auch bei der Betrachtung des ESDI ($p = 0.019$ resp. $p = 0.436$).

Bei der Betrachtung der Dimensionen des linken Ventrikels zeigte sich graphisch eine Abnahme des enddiastolischen Volumens (EDV). Statistisch gesehen war der Kruskal-Wallis-Test für das EDV nicht signifikant ($p = 0.072$), jener für das auf die Körperoberfläche indexierte enddiastolische Volumen (EDVI) hingegen schon ($p = 0.031$). Ein post-hoc Dunn-Test für den Vergleich der präoperativen Werte mit den Werten nach 3 Monaten zeigte eine signifikante Abnahme ($p = 0.008$) des EDVI von präoperativ 131 ml/m² auf 74 ml/m² 3 Monate postoperativ. Abbildung 4 zeigt die zeitliche Entwicklung des EDVI. Ein möglicher Einflussfaktor auf die Entwicklung des EDVI ist das Alter (Abbildung 11). Bei Patienten unter 50 Jahren konnte eine signifikante Abnahme des EDVI ($p = 0.045$) beobachtet werden, unter anderem von präoperativ 117 ml/m² auf 54 ml/m² nach 3 Monaten ($p = 0.001$). Bei Patienten hingegen, welche 50 Jahre oder älter waren, konnte keine signifikante Veränderung der EDVI über die Zeit festgestellt wurde ($p = 0.398$). 3 Monate postoperativ bestand ein signifikanter Unterschied des EDVI zwischen den beiden Patientengruppen mit einem medianen Wert von 54 ml/m² bei Personen unter 50 Jahren und einem Wert von 137 ml/m² bei Personen 50 Jahre oder älter ($p = 0.045$).

Weitere linksventrikuläre Parameter wie enddiastolischer Durchmesser (EDD) und endsystolischer Durchmesser (ESD) zeigten trotz graphischen Hinweisen auf eine Abnahme keine statistisch signifikanten Veränderungen ($p = 0.088$, respektive $p = 0.112$).

Auch die Ejektionsfraktion (EF) zeigte im Kruskal-Wallis-Test keine signifikante Änderung über die Zeit ($p = 0.069$). Aus den Graphiken (Abbildung 5) liess sich jedoch eine leichte Zunahme der Ejektionsfraktion (EF) über die ersten 6 Monate entnehmen, nach rund 12 Monaten kam es jedoch zu einem Abfall der gemessenen EF. Weiter liess sich aus den graphischen Darstellungen erkennen, dass bei gewissen Patienten eine Zunahme der EF stattgefunden hatte. Als möglicher Einflussfaktor stellte sich das Alter heraus. Wie in Abbildung 12 ersichtlich, zeigten Patienten mit einem Alter unter 50 Jahren eine starke Zunahme der EF über die Zeit, während Patienten, welche 50 Jahre oder älter waren, kaum Veränderungen der EF nach der Implantation zeigten. Ein Kruskal-Wallis-Test für die Patientengruppe mit einem Alter unter 50 Jahre bei Implantation zeigte dementsprechend signifikante Unterschiede der EF über die Zeit ($p = 0.003$). So war die EF nach 3 Monaten signifikant höher als präoperativ ($p = 0.001$), mit einer Zunahme des Medians von 16.7% präoperativ auf 41.0% 3 Monate postoperativ. Der Kruskal-Wallis-Test für Patienten 50 Jahre oder älter war dagegen nicht signifikant ($p = 0.512$). 3 Monate postoperativ unterschied sich die EF in den zwei Patientengruppen signifikant ($p = 0.01$). So betrug die mediane EF bei Patienten unter 50 Jahre 41.0%, während bei Patienten, welche bei Therapiebeginn 50 Jahre oder älter waren, die EF lediglich 18% war. Im Vergleich dazu betrugen die präoperativen Werte 16.7% respektive 17.5%. Ein weiterer möglicher Einflussfaktor war die zugrundeliegende Herzerkrankung. Bei Patienten mit einer postpartalen Kardiomyopathie oder Myokarditis konnte eine signifikante Veränderung der EF über die Zeit gezeigt werden ($p = 0.006$) mit einer signifikanten Zunahme der EF von präoperativ 21.3% zu 44.7% nach 3 Monaten ($p = 0.015$). Dies war bei Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie ($p = 0.841$) oder ischämischen Kardiomyopathie ($p = 0.487$) nicht der Fall.

Weiter konnte eine Abnahme der Mitralklappeninsuffizienz über die Dauer der Assist Device Therapie gezeigt werden (Abbildung 6). Der Kruskal-Wallis-Test ergab eine signifikante Veränderung über die Zeit ($p < 0.001$).

Ein Vergleich der präoperativen Werte mit den Werten nach 3 Monaten mittels post-hoc Dunn-Test ergab eine signifikante Abnahme ($p < 0.001$) der Mitralinsuffizienz nach 3 Monaten.

Eine signifikante Veränderung der Aortenklappeninsuffizienz über die Zeit konnte weder graphisch noch mittels Kruskal-Wallis-Test nachgewiesen werden ($p = 0.083$).

5.3.2. Rechter Vorhof und rechter Ventrikel

Graphisch bestanden Hinweise auf eine Abnahme der endsystolischen Durchmesser des rechten Vorhofs (ES RA), sowohl in der kurzen als auch in der langen Achse. Statistisch konnten jedoch mittels Kruskal-Wallis-Test keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Zeiteinheiten nachgewiesen werden, weder beim endsystolischen Durchmesser in der kurzen Achse ($p = 0.058$) noch in der langen Achse ($p = 0.254$).

Bei Betrachtung der Dimensionen des rechten Ventrikels konnten sowohl graphisch als auch statistisch mittels Kruskal-Wallis-Test keine eindeutigen Veränderungen des enddiastolischen Durchmessers des rechten Ventrikels (ED RV) festgestellt werden ($p = 0.667$). Die Grösse des rechten Ventrikels (Area D) sowie der entsprechende auf die Körperoberfläche indexierte Parameter (Area Di) zeigten graphisch eine Tendenz zur Abnahme, wobei diese nicht eindeutig war (Abbildung 7). Mit zunehmender Dauer der Assist Device Therapie konnte sogar eine erneute Zunahme beobachtet werden. Der Kruskal-Wallis-Test zeigte für die Grösse des rechten Ventrikels signifikante Veränderungen zwischen den Zeiteinheiten ($p = 0.019$), mittels Dunn-Test konnte eine signifikante Abnahme der Grösse des rechten Ventrikels von 26.7 cm^2 präoperativ auf 22.0 cm^2 3 Monate postoperativ gezeigt werden ($p = 0.012$). Der Kruskal-Wallis-Test für die auf die Körperoberfläche indexierte Grösse des rechten Ventrikels (Area Di) zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p = 0.158$).

Sowohl graphisch als auch statistisch konnte keine signifikante Veränderung des fractional area change (fac) des rechten Ventrikels beobachtet werden ($p = 0.332$). Weder Alter, Geschlecht oder kardiale Grunderkrankung hatten auf fac einen signifikanten Einfluss.

Wie in Abbildung 9 ersichtlich, zeigte sich eine deutliche Abnahme des Druckgradienten zwischen rechtem Ventrikel und rechtem Vorhof (RV/RA).

Statistisch konnte eine signifikante Veränderung von RV/RA zwischen den Zeiteinheiten beobachtet werden ($p < 0.001$), wobei eine signifikante Abnahme des Druckunterschiedes 3 Monate postoperativ (23.5 mmHg) im Vergleich zu präoperativ (35 mmHg) bestand ($p < 0.001$).

Auch die «tricuspidal annular motion» (TAM) nahm mit zunehmender Dauer der Assist Device Therapie ab (Abbildung 8). Der Kruskal-Wallis-Test zeigte eine signifikante Veränderung des TAM zwischen den Zeiteinheiten ($p = 0.002$), mittels Dunn-Test konnte eine signifikante Abnahme des TAM 6 Monate postoperativ nachgewiesen werden (14 mm vs. 8 mm, $p = 0.002$).

Sowohl graphisch als auch statistisch liessen sich keine signifikanten Veränderungen der Klappeninsuffizienzen von Trikuspidalklappe ($p = 0.257$) und Pulmonalklappe ($p = 0.76$) nachweisen.

5.3.3. Einfluss der unterschiedlichen Assist Devices

In der Studie wurden drei verschiedene Assist Devices verwendet. Zum einen das pulsatil pumpende, biventrikulär eingesetzte EXCOR, zum anderen die beiden kontinuierlich pumpenden Assist Devices INCOR und HeartWare, welche beide als linksventrikuläre Herzunterstützungssysteme eingesetzt wurden.

Ein Kruskal-Wallis-Test zeigte eine signifikante Abnahme des endsystolischen Durchmessers des linken Vorhofs (ESD LA) über die Zeit bei Patienten mit einem EXCOR ($p = 0.005$), bei Patienten mit einem HVAD ($p = 0.358$) oder INCOR ($p = 0.524$) konnte jedoch keine signifikante Veränderung festgestellt werden. So nahm der ESD LA bei Patienten mit einem EXCOR von präoperativ 5.4 cm auf 3.7 cm nach 3 Monaten ab ($p = 0.024$). Die zugehörige graphische Darstellung findet sich in Abbildung 13. Ein ähnliches Resultat zeigte sich auch bei dem entsprechenden auf die Körperoberfläche indexierten Parameter ESDI LA ($p = 0.014$ für EXCOR, $p = 0.483$ für HVAD, $p = 0.302$ für INCOR). Bei beiden echokardiographischen Parametern zeigte sich jedoch zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen.

Auch bei dem enddiastolischen Volumen des linken Ventrikels (EDV) konnte eine signifikante Veränderung über die Zeit bei Patienten mit einem EXCOR beobachtet werden ($p = 0.002$), jedoch weder bei Patienten mit einem HVAD ($p = 0.475$) noch bei jenen mit einem INCOR ($p = 0.322$).

So nahm die EDV bei Patienten mit einem EXCOR von präoperativ 247 ml auf 124 ml 3 Monate postoperativ ab ($p < 0.001$), wohingegen zum Beispiel bei Patienten mit einem INCOR sogar eine (nicht signifikante) Zunahme des EDV von 228 ml auf 250 ml beobachtet werden konnte. Wiederum zeigte sich bei der Betrachtung des auf die Körperoberfläche indexierten EDV (EDVI) ein ähnliches Bild mit einer signifikanten Abnahme der EDVI bei Patienten mit einem EXCOR ($p = 0.002$) sowie nicht signifikanten Veränderungen bei Patienten mit einem HVAD ($p = 0.589$) und mit einem INCOR ($p = 0.304$). Bei dem EDVI konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Arten von Devices 3 Monate postoperativ beobachtet werden ($p = 0.021$). Eine entsprechende graphische Darstellung befindet sich in Abbildung 14.

Wie aus Abbildung 15 zu entnehmen ist, nahm die EF bei Patienten mit einem EXCOR stärker zu als bei Patienten mit einem HeartWare oder einem INCOR. Es konnte eine signifikante Veränderung der EF bei Patienten mit einem EXCOR gezeigt werden ($p = 0.007$) mit einer signifikanten Zunahme der EF 3 Monate nach der Implantation eines EXCOR von 16% präoperativ auf 34% 3 Monate postoperativ ($p = 0.001$). Dagegen konnte keine signifikante Veränderung der EF über die Zeit bei Patienten mit einem HeartWare ($p = 0.484$) oder INCOR ($p = 0.785$) beobachtet werden. Die EF unterscheidet sich 3 Monate postoperativ signifikant zwischen den drei Gruppen ($p = 0.037$) mit medianen Werten von 16.3% für HVAD, 19% für INCOR und 34% für EXCOR. Die präoperativen Werte betrugen zum Vergleich 17%, 20% respektive 16%.

Bei dem endsystolischen Durchmesser des rechten Vorhofs in der kurzen Achse (ES kurz RA) konnte bei Patienten mit einem EXCOR eine signifikante Abnahme über die Zeit beobachtet werden ($p = 0.03$). Dies steht im Gegensatz zu Patienten mit einem HVAD ($p = 0.459$) oder INCOR ($p = 0.801$), bei welchen keine signifikante Veränderung der Grösse des rechten Vorhofs über die Zeit festgestellt werden konnte. Auch bei der auf die Körperoberfläche indexierten Grösse des rechten Ventrikels (Area Di) zeigte sich eine signifikante Veränderung über die Zeit bei Patienten mit einem EXCOR ($p = 0.043$) und wiederum keine signifikante Veränderung bei Patienten mit einem HVAD ($p = 0.435$) oder INCOR ($p = 0.244$).

Wie auch in Abbildung 16 ersichtlich, konnte für den Druckgradienten zwischen rechtem Ventrikel und rechtem Vorhof (RV/RA) bei Patienten mit einem HVAD eine signifikante Abnahme beobachtet werden ($p = 0.002$), welche bei Patienten mit einem INCOR ($p = 0.094$) oder EXCOR ($p = 0.225$) nicht festgestellt werden konnte.

So nahm der Druckgradient bei Patienten mit einem HVAD von präoperativ 35.6 mmHg auf 22.5 mmHg 3 Monate postoperativ ab ($p = 0.001$). Es bestanden zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den drei Assist Devices ($p > 0.05$).

Bei der Entwicklung der «tricuspidal annular motion» (TAM) sowie der Mitralklappeninsuffizienz über die Dauer der Assist Device Therapie konnten signifikante Abnahmen der beiden Parameter unabhängig vom verwendeten Assist Device festgestellt werden. So nahm die TAM bei Patienten mit LVAD nach 1 Monat von 15mm auf 12 mm ab ($p = 0.02$), bei Patienten mit einem BiVAD von 13mm auf 6 mm ($p = 0.001$). Der Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz nahm bei beiden Arten von Assist Devices innerhalb von 3 Monaten von mittelschwer auf leicht ab (LVAD $p = 0.002$, BiVAD $p = 0.002$).

5.4. Tabellen und Abbildungen

Tabelle 1: Vergleich der Patientencharakteristika nach Assist Device

Grundlegende Charakteristiken	EXCOR	HeartWare	INCOR	Total	p-Wert
Allgemeine Parameter					
Anzahl Patienten	45 (47%)	36 (38%)	15 (15%)	96 (100%)	
Alter bei Implantation (y)	46.2 ± 14.6	56.5 ± 11.4	51.3 ± 10.1	50.9 ± 13.5	< 0.001
Geschlecht (m) (%)	37 (82%)	26 (72%)	13 (87%)	76 (79%)	0.40
Körpergewicht (kg)	78.7 ± 20.2	81.2 ± 20.5	74.1 ± 9.1	79.3 ± 19.4	0.61
Körperoberfläche (m²)	1.9 ± 0.2	1.9 ± 0.3	1.4 ± 0.9	1.9 ± 0.4	< 0.001
Dauer der VAD Therapie (d)	191 (1-962)	170 (2-725)	118 (13-707)	161 (1-962)	0.44
NYHA präop.	3.9 ± 0.2	3.9 ± 0.3	3.9 ± 0.3	3.9 ± 0.3	0.56
Grunderkrankung					0.16
<i>DCM</i>	17 (37.8%)	17 (47.2%)	5 (33.3%)	39 (40.6%)	
<i>ICM</i>	16 (35.6%)	17 (47.2%)	8 (53.3%)	41 (42.7%)	
<i>RCM</i>	1 (2.2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.0%)	
<i>ARVC</i>	2 (4.4%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2.1%)	
<i>PPCM</i>	1 (2.2%)	0 (0%)	1 (6.7%)	2 (2.1%)	
<i>Myokarditis</i>	7 (15.6%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (7.3%)	
<i>NCCM</i>	1 (2.2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.0%)	
<i>Unbekannt</i>	0 (0%)	2 (5.6%)	1 (6.7%)	3 (3.1%)	
Ergebnis					
<i>Explantation</i>	0 (0%)	0 (0%)	3 (20.0%)	3 (3.1%)	< 0.001
<i>HTx</i>	28 (62.2%)	6 (16.7%)	8 (53.3%)	42 (43.8%)	< 0.001
<i>Tod</i>	15 (33.3%)	15 (41.7%)	4 (26.7%)	34 (35.4%)	0.55
<i>Aktiv</i>	2 (4.4%)	15 (41.7%)	0 (0%)	17 (17.7%)	< 0.001
<i>Tod nach HTx</i>	9 (32.1%)	0 (0%)	6 (75.0%)	15 (35.7%)	0.05
Kardiovaskuläre Risikofaktoren					
<i>Nikotin</i>					0.58
<i>Sistiert</i>	18 (40.0%)	9 (25.0%)	6 (40.0%)	33 (34.4%)	
<i>Aktiv</i>	9 (20.0%)	8 (22.2%)	4 (26.7%)	21 (21.9%)	
<i>Pack years</i>	31.5 ± 21.8	37.3 ± 19.9	50.7 ± 28.6	36.9 ± 23.3	0.49
<i>Diabetes mellitus</i>	10 (22.2%)	10 (27.8%)	2 (13.3%)	22 (22.9%)	0.53
<i>Dyslipidämie</i>	19 (42.2%)	21 (58.3%)	9 (60.0%)	49 (51.0%)	0.27
<i>Arterielle Hypertonie</i>	12 (26.7%)	9 (25.0%)	4 (26.7%)	25 (26.0%)	0.98
<i>Positive Familienanamnese</i>	20 (44.4%)	10 (27.8%)	6 (40.0%)	36 (37.5%)	0.30
<i>Adipositas</i>	13 (28.9%)	11 (30.6%)	5 (33.3%)	29 (30.2%)	0.95

Fortsetzung Tabelle 1: Vergleich der Patientencharakteristika nach Assist Device

Grundlegende Charakteristiken	EXCOR	HeartWare	INCOR	Total	p-Wert
IPS präop.	39 (86.7%)	32 (88.9%)	13 (86.7%)	84 (87.5%)	0.95
ECMO präop.	14 (31.1%)	17 (47.2%)	1 (7.1%)	32 (33.7%)	0.02
Anz. Hospitalisierungen postop.	1 (0-17)	1 (0-7)	0 (0-2)	1 (0-17)	0.13
Anz. Tage auf IPS postop. (d)	15 (1-89)	19 (2-66)	21 (10-114)	19 (1-114)	0.25
Postop. Nierenersatztherapie					
<i>Anzahl Patienten</i>	21 (46.7%)	14 (38.9%)	4 (26.7%)	39 (40.6%)	0.34
<i>Dauer (d)</i>	10 (1-90)	12 (1-42)	3 (1-8)	10 (1-90)	0.22

Werte sind angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung, Anzahl (%) oder Median (Minimum-Maximum).

Abkürzungen: ARVC, arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie; CKD, chronische Niereninsuffizienz; DCM, dilatative Kardiomyopathie; ECMO, extrakorporale Membranoxygenierung; HTx, Herztransplantation; ICM, ischämische Kardiomyopathie; IPS, Intensivstation; NCCM, Non-Compaction-Kardiomyopathie; NYHA, New York Heart Association Klassifikation; PPCM, peripartale Kardiomyopathie; Präop., präoperativ; postop., postoperativ; RCM, restriktive Kardiomyopathie; VAD, ventrikuläres Unterstützungssystem.

Tabelle 2: Vergleich der echokardiographischen und laborchemischen Basisdaten nach Device

Grundlegende Charakteristiken	EXCOR	HeartWare	INCOR	Total	p-Wert
Laborwerte					
<i>BNP (ng/l)</i>	6722 (4281-14817)	5728 (1673-14461)	7754 (3046-18715)	6777 (2836-14670)	0.31
<i>Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)</i>	118.0 (86.0-158.0)	123.5 (91.3-151.0)	118.4 (78.8-235.9)	118.4 (88.3-152.8)	0.86
<i>GFR (ml/min/1.73 m^2)</i>	61.8 (42.3-90.3)	54.6 (41.7-81.1)	60.5 (26.9-95.5)	56.0 (41.7-88.5)	0.73
<i>Harnstoff (mmol/l)</i>	9.7 (8.0-16.2)	10.2 (6.9-13.3)	13.0 (5.1-22.9)	10.5 (6.9-16.0)	0.60
<i>Kalium (mmol/l)</i>	4.9 (4.4-5.2)	4.7 (4.3-5.1)	4.9 (4.4-5.4)	4.8 (4.3-5.2)	0.59
<i>Troponin (ng/l)</i>	70 (30-360)	100 (60-220)	40 (10-80)	80 40-200)	0.01
<i>LDH (U/l)</i>	721.5 (491.3-1715.5)	748.0 (472.0-930.0)	604.0 (455.0-760.0)	687.5 (484.8-990.5)	0.27
<i>ALT (U/l)</i>	50.0 (24.5-340.5)	33.5 (22.3-118.3)	62.0 (24.0-125.0)	44.5 (24.0-131.0)	0.42
<i>AST (U/l)</i>	55.5 (30.3-189.0)	36.0 (26.0-65.3)	34.0 (24.0-64.0)	40.0 (29.0-113.0)	0.08
<i>CRP (mg/l)</i>	45 (128-95.0)	30.0 (11.3-91.0)	36.9 (8.1-79.2)	37.0 (11.8-86.8)	0.81
<i>Leukozyten ($10^3/\mu\text{l}$)</i>	8.6 (7.2-13.6)	9.7 (7.4 -11.7)	11.3 (6.8-15.0)	9.5 (7.2-12.9)	0.73

Fortsetzung Tabelle 2: Vergleich der echokardiographischen und laborchemischen Basisdaten nach Device

Grundlegende Charakteristiken	EXCOR	HeartWare	INCOR	Total	P-Wert
Echokardiographie					
<i>ESD LA (cm)</i>	5.4 (4.6-6.1)	5.3 (4.7-6.1)	5.2 (4.7-5.7)	5.3 (4.6-6.0)	0.97
<i>ESDI LA (cm/m²)</i>	2.9 (2.5-3.2)	2.7 (2.3-3.1)	2.7 (2.5-3.0)	2.8 (2.5-3.1)	0.66
<i>EDD LV (cm)</i>	6.8 (6.3-7.3)	7.4 (6.6-8.4)	7.1 (6.8-7.6)	7.0 (6.4-7.9)	0.13
<i>EDDI LV (cm/m²)</i>	3.6 (3.2-4.0)	4.0 (3.4-4.3)	3.8 (3.4-3.9)	3.7 (3.3-4.2)	0.39
<i>ESD LV (cm)</i>	6.1 (5.2-6.5)	6.7 (5.9-7.6)	6.1 (5.5-7.1)	6.3 (5.7-7.1)	0.22
<i>EDV (ml)</i>	247 (195-274)	279 (213-352)	228 (197-272)	249 (205-317)	0.25
<i>EDVI (ml/m²)</i>	126 (99-152)	153 (100-197)	120 (109-133)	131 (102-165)	0.24
<i>EF (%)</i>	16.0 (14.5-24.0)	17.0 (14.0-21.7)	20.0 (17.1-23.9)	17.0 (14.7-23.0)	0.23
<i>MAM (mm)</i>	7.5 (6.0-9.8)	8.5 (5.8-11.0)	8.0 (4.0-9.0)	8.0 (6.0-10.0)	0.66
<i>Mitralklappe</i>	3.0 (2.0-3.5)	2.7 (2.0-3.2)	3.0 (2.5-3.5)	3.0 (2.0-3.4)	0.64
<i>Aortenklappe</i>	1.0 (0.0-1.1)	1.0 (1.0-1.6)	1.0 (0.9-1.5)	1.0 (0.7-1.5)	0.18
<i>ES lang RA (cm)</i>	6.2 (5.6-7.0)	5.9 (5.2-6.4)	6.3 (5.8-7.1)	6.1 (5.4-6.9)	0.34
<i>ES kurz RA (cm)</i>	5.5 (4.9-6.1)	4.8 (4.2-5.3)	5.1 (4.5-5.4)	5.2 (4.4-5.8)	0.03
<i>ED kurz RV (cm)</i>	4.0 (3.5-5.2)	4.2 (3.7-4.5)	3.3 (3.0-3.6)	3.9 (3.5-4.7)	0.01
<i>Area D (cm²)</i>	31.0 (26.0-38.7)	26.3 (22.0-31.0)	21.7 (20.7-24.8)	26.7 (22.0-32.0)	0.001
<i>Area Di (cm²/m²)</i>	17.1 (12.9-19.2)	13.0 (10.4-15.9)	11.6 (10.4-12.8)	13.4 (11.1-16.7)	0.001
<i>fac (%)</i>	20.0 (14.0-27.5)	25.0 (19.5-35.0)	27.0 (22.0-36.1)	23.3 (17.4-33.0)	0.02
<i>TAM (mm)</i>	13.0 (9.0-16.0)	14.5 (12.0-20.0)	15.5 (10.0-19.3)	14.0 (11.0-17.7)	0.10
<i>RV/RA (mmHg)</i>	31.5 (22.6-39.5)	35.6 (29.0-43.0)	36.5 (33.5-40.0)	35.0 (25.4-40.0)	0.10
<i>Trikuspidalklappe</i>	2.5 (2.0-3.1)	2.0 (1.8-2.4)	2.0 (1.9-2.2)	2.0 (2.0-2.9)	0.09
<i>Pulmonalklappe</i>	1.3 (1.0-2.0)	1.3 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-1.5)	1.3 (1.0-2.0)	0.81

Werte sind angegeben als Median (25. - 75. Perzentil).

Abkürzungen: ALT, Alanin-Aminotransferase; AST, Aspartat-Aminotransferase; BNP, B-natriuretisches Peptid; CRP, C-reaktives Protein; ED, enddiastolisch; EDD, enddiastolischer Durchmesser; EDDI, indexierter enddiastolischer Durchmesser; EDV, enddiastolisches Volumen; EDVI, indexiertes enddiastolisches Volumen; EF, Auswurf fraktion; ES, endsystolisch; ESD, endsystolischer Durchmesser; ESDI, indexierter endsystolischer Durchmesser; fac, fractional area change; GFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LA, linker Vorhof; LDH, Laktatdehydrogenase; LV, linker Ventrikel; MAM, mitral annular motion; RA, rechter Vorhof; RV, rechter Ventrikel; RV/RA, Druckgradient zwischen rechtem Ventrikel und rechtem Vorhof; TAM, tricuspidal annular motion.

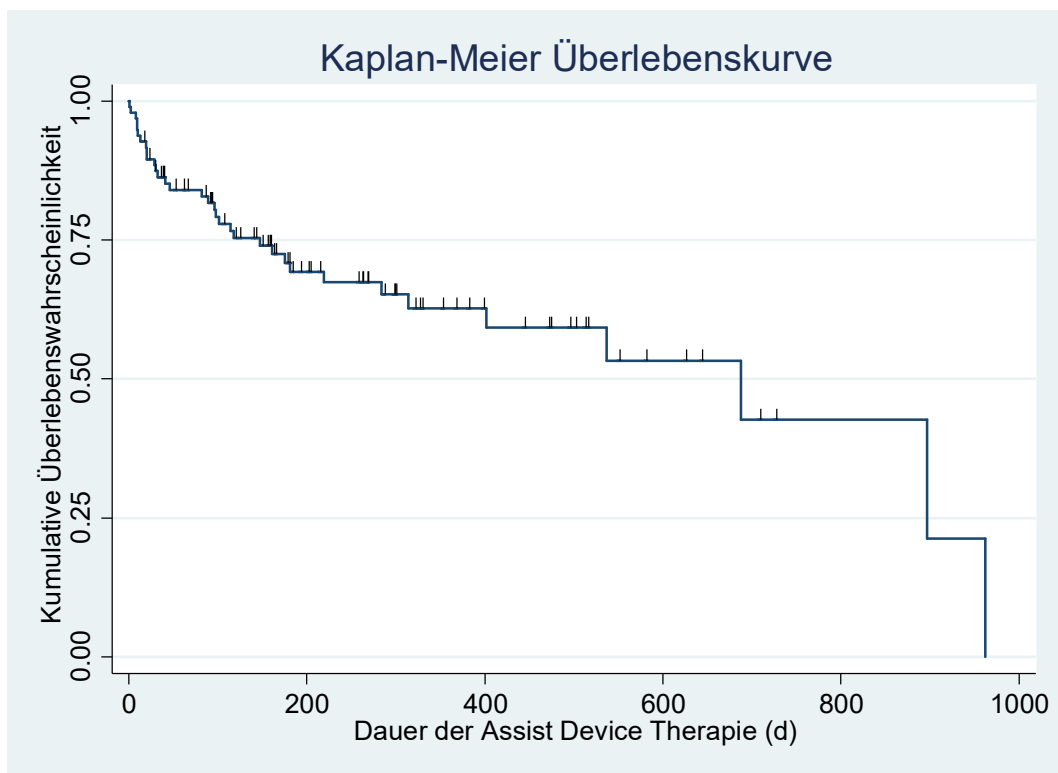
Tabelle 3: Entwicklung echokardiographischer Parameter über die Dauer der Assist Device Therapie

	Präop.	1 Woche	1 Monat	3 Monate	6 Monate	12 Monate	> 499d
ESD LA (cm)	5.3 (4.6-6.0)	4.5 (3.9-5.1)	4.5 (4.2-5.1)	4.5 (3.7-5.0)	4.2 (3.8-5.0)	4.1 (3.8-4.8)	3.9
ESDI LA (cm/m ²)	2.8 (2.5-3.1)	2.1 (1.9-2.6)	2.5 (2.1-3.0)	2.6 (2.1-2.7)	2.4 (2.0-2.6)	2.2 (2.1-2.4)	1.9
EDD LV (cm)	7.0 (6.4-7.9)	6.5 (5.8-7.0)	6.6 (5.1-7.1)	7.0 (6.1-8.0)	6.5 (5.2-7.9)	6.6 (5.1-7.1)	7.9
EDDI LV (cm/m ²)	3.7 (3.3-4.2)	2.9 (2.8-3.9)	3.4 (2.7-3.9)	3.9 (3.4-4.4)	3.6 (2.8-4.1)	3.4 (2.8-3.8)	3.9
ESD LV (cm)	6.3 (5.7-7.1)	5.6 (5.2-6.1)	5.6 (5.1-5.9)	6.1 (5.3-7.1)	5.6 (4.9-6.9)	5.9 (4.0-6.8)	7.1
EDV LV (ml)	249 (205-317)	197 (120-232)	183 (153-290)	208 (107-256)	213 (136-306)	191 (115-225)	371
EDVI LV (ml/m ²)	131 (102-165)	102 (77-115)	113 (77-146)	74 (54-138)	105 (86-149)	106 (68 – 135)	184 (183-184)
EF (%)	17.0 (14.7-23.0)	15.0 (3.8-20.0)	18.0 (14.8-22.0)	20.0 (15.0-38.8)	28.0 (15.0-45.0)	18.0 (15.0-26.3)	16.0 (15.0-19.3)
MAM (mm)	8.0 (6.0-10.0)	4.0 (3.0-6.0)	9.0 (7.8-10.0)	8.5 (7.5-13.3)	7.0 (5.0-12.0)	9.0 (5.8-12.0)	7.0
MKI	3.0 (2.0-3.4)	2.0 (2.0-3.0)	2.0 (1.5-3.0)	2.0 (1.0-3.0)	2.0 (1.0-2.3)	2.0 (1.5-3.0)	2.8 (1.5-3.1)
AKI	1.0 (0.7-1.5)	1.0 (1.0-1.4)	1.0 (0.5-1.0)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (0.0-2.0)	1.0 (0.3-2.0)	2.0 (1.6-2.4)
ES lang RA (cm)	6.1 (5.4-6.9)	6.0 (4.5-6.2)	5.9 (4.3-6.6)	5.6 (4.9-6.2)	6.2 (5.2-7.2)	4.7 (4.2-6.3)	-
ES kurz RA (cm)	5.2 (4.4-5.8)	4.3 (2.9-4.7)	5.0 (3.4-5.3)	4.5 (4.0-5.5)	5.6 (5.3-5.8)	4.5 (3.4-5.0)	-
ED kurz RV (cm)	3.9 (3.5-4.7)	3.8 (3.0-4.5)	3.7 (3.0-4.6)	3.8 (3.5-4.3)	3.1 (2.9-4.8)	3.6 (3.0-4.4)	-
Area D (cm ²)	26.7 (22.0-32.0)	16.0 (15.4-25.5)	25.9 (22.5-30.3)	22.0 (17.6-24.8)	24.4 (17.7-31.0)	21.7 (16.0-30.0)	29.0 (27.0-31.0)
Area Di (cm ² /m ²)	13.4 (11.1-16.7)	10.8 (8.7-14.2)	13.1 (12.0-14.4)	12.4 (10.3-13.9)	12.7 (9.2-16.2)	11.1 (8.8-17.0)	17.2 (13.3-21.0)
Fac (%)	23.3 (17.4-33.0)	24.0 (20.0-32.0)	23.5 (18.0-28.8)	30.0 (21.0-41.8)	30.0 (19.0-41.0)	30.0 (22.5-34.0)	49.0
TAM (mm)	14.0 (11.0-17.7)	10.0 (8.0-16.0)	11.0 (7.0-13.0)	11.0 (9.0-13.5)	8.0 (7.0-11.0)	10.5 (6.5-13.0)	9.0
RV/RA (mmHg)	35.0 (25.4-40.0)	29.0 (22.8-34.5)	27.0 (22.0-33.0)	23.5 (20.0-30.0)	28.0 (22.3-35.0)	22.9 (19.0-25.5)	20.3 (9.5-32.1)
TKI	2.0 (2.0-2.9)	2.0 (2.0-2.5)	2.0 (1.8-3.0)	2.0 (1.0-3.0)	2.0 (1.0-2.0)	2.0 (1.4-2.4)	2.7 (1.5-3.0)
PKI	1.3 (1.0-2.0)	1.0 (0.3-2.0)	1.0	1.0	1.0	1.0 (1.0-1.3)	1.0 (1.0-2.0)

Werte sind angegeben als Median (25. – 75. Perzentile).

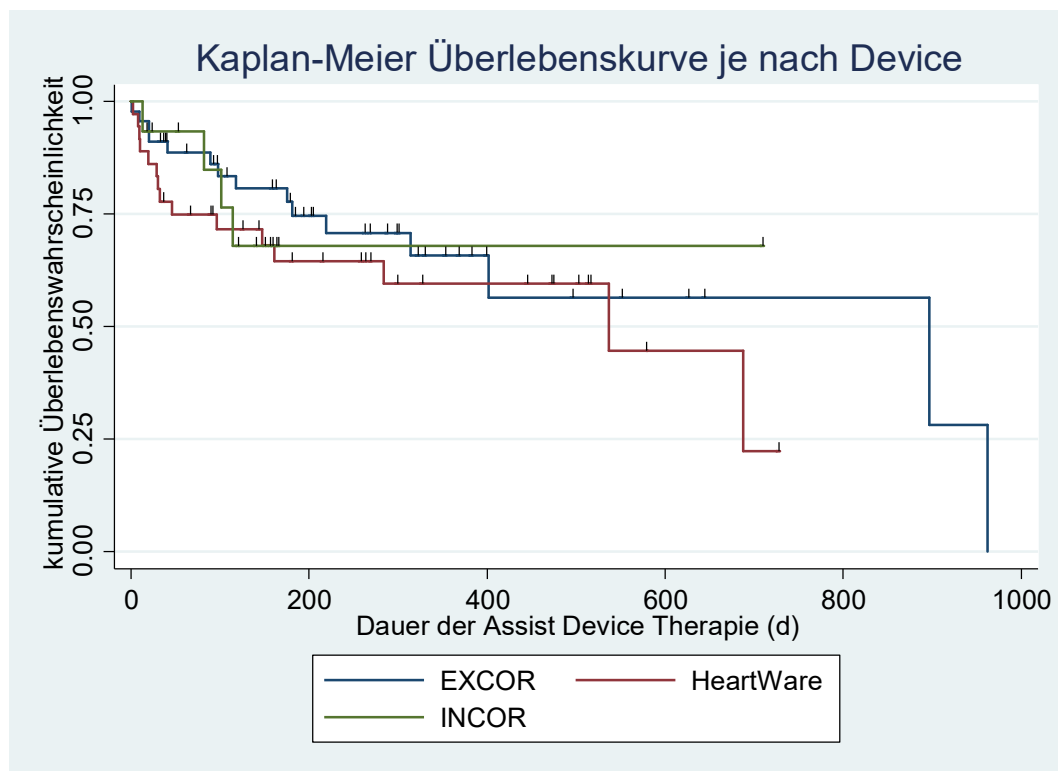
Abkürzungen: AKI, Aortenklappeninsuffizienz; ED, enddiastolisch; EDD, enddiastolischer Durchmesser; EDDI, auf Körperoberfläche indexierter enddiastolischer Durchmesser; EDV, enddiastolisches Volumen; EDVI, auf Körperoberfläche indexiertes enddiastolisches Volumen; EF, Auswurfraction; ES, endsystolisch; ESD, endsystolischer Durchmesser; ESDI, auf Körperoberfläche indexierter endsystolischer Durchmesser; fac, fractional area change; LA, linker Vorhof; LV, linker Ventrikel; MAM, mitral annular motion; MKI, Mitralklappeninsuffizienz; PKI, Pulmonalklappeninsuffizienz; RA, rechter Vorhof; RV, rechter Ventrikel; RV/RA, Druckgradient zwischen rechtem Ventrikel und rechtem Vorhof; TAM, tricuspidal annular motion; TKI, Trikuspidalklappeninsuffizienz.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve



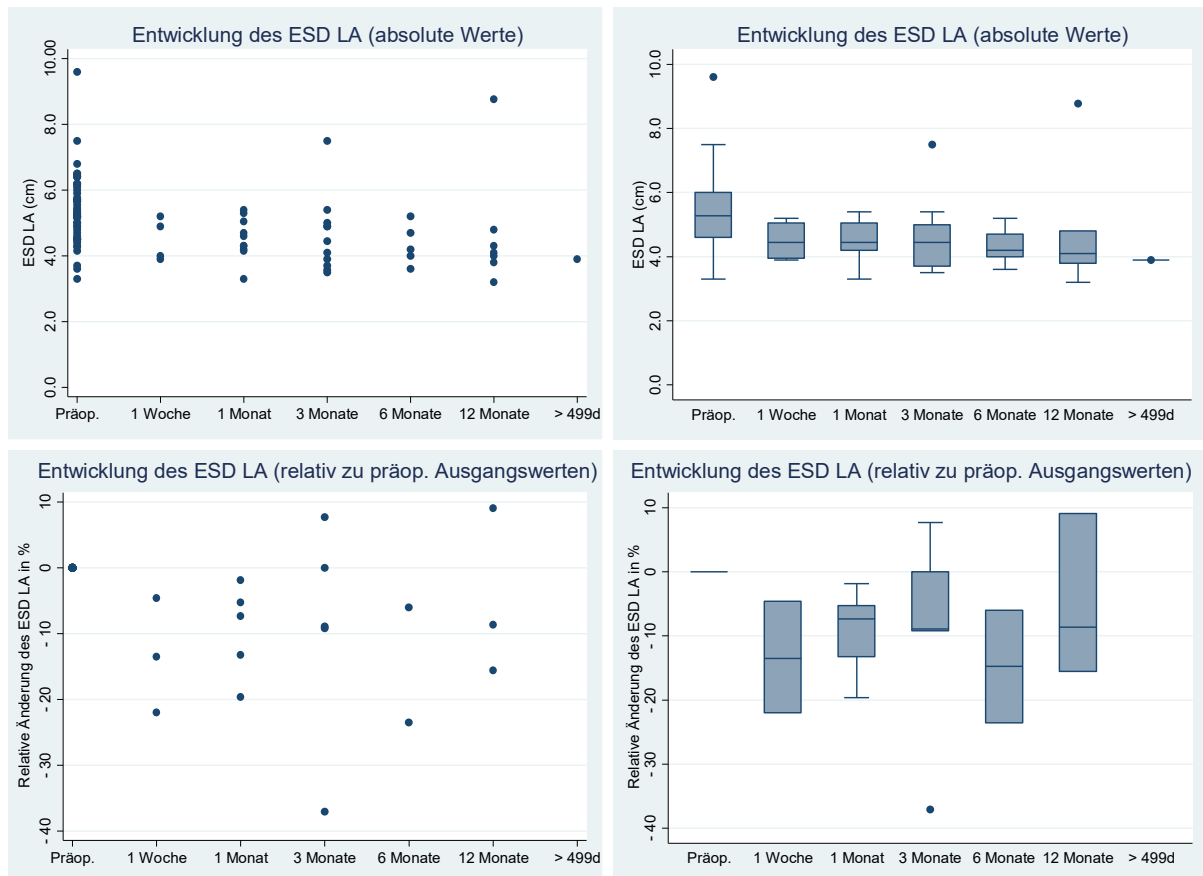
Abkürzungen: d, Tage.

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve nach Assist Device



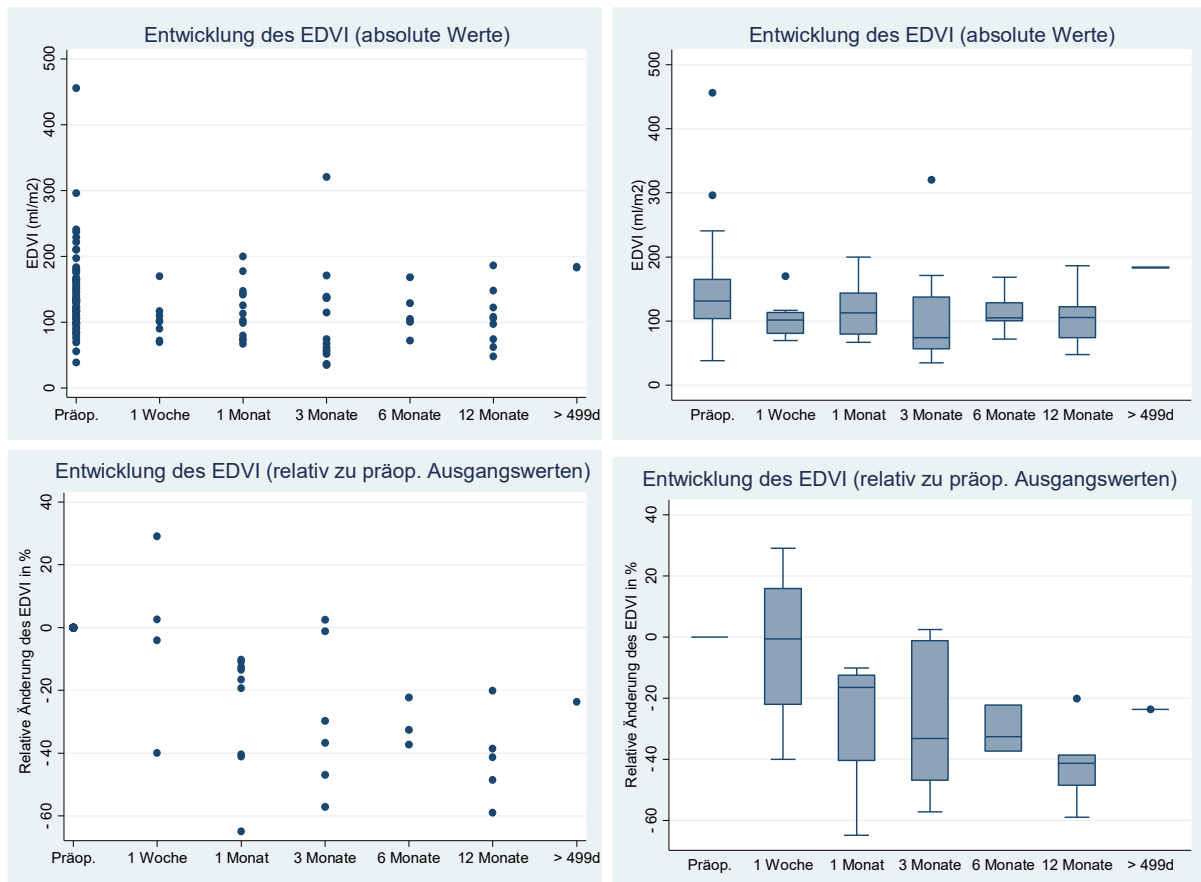
Abkürzungen: d, Tage.

Abbildung 3: Entwicklung des endsystolischen Durchmessers des linken Vorhofs (ESD LA) über die Zeit (absolut/relativ)



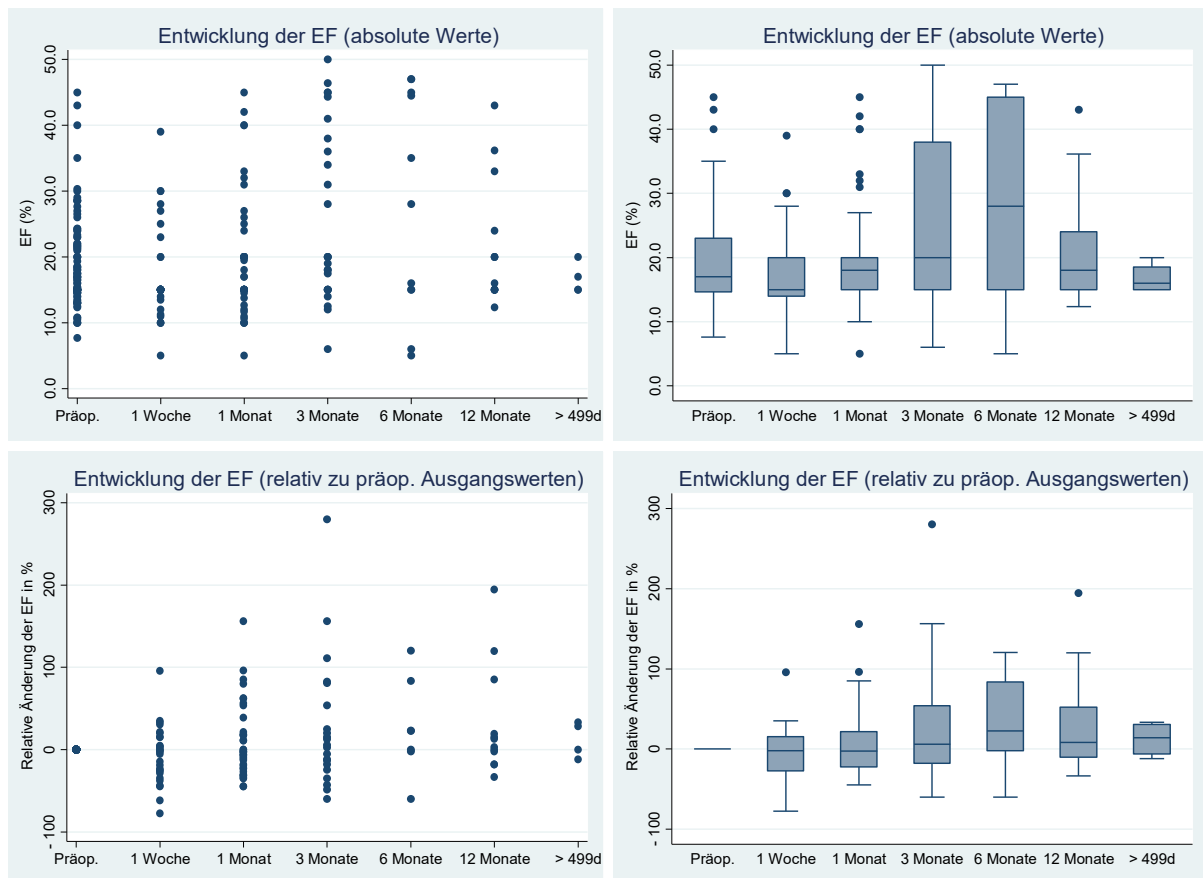
Abkürzungen: d, Tage; ESD, endsystolischer Durchmesser; LA, linker Vorhof; Präop., präoperativ.

Abbildung 4: Entwicklung des auf die Körperoberfläche indexierten enddiastolischen Volumens (EDVI) über die Zeit (absolut/relativ)



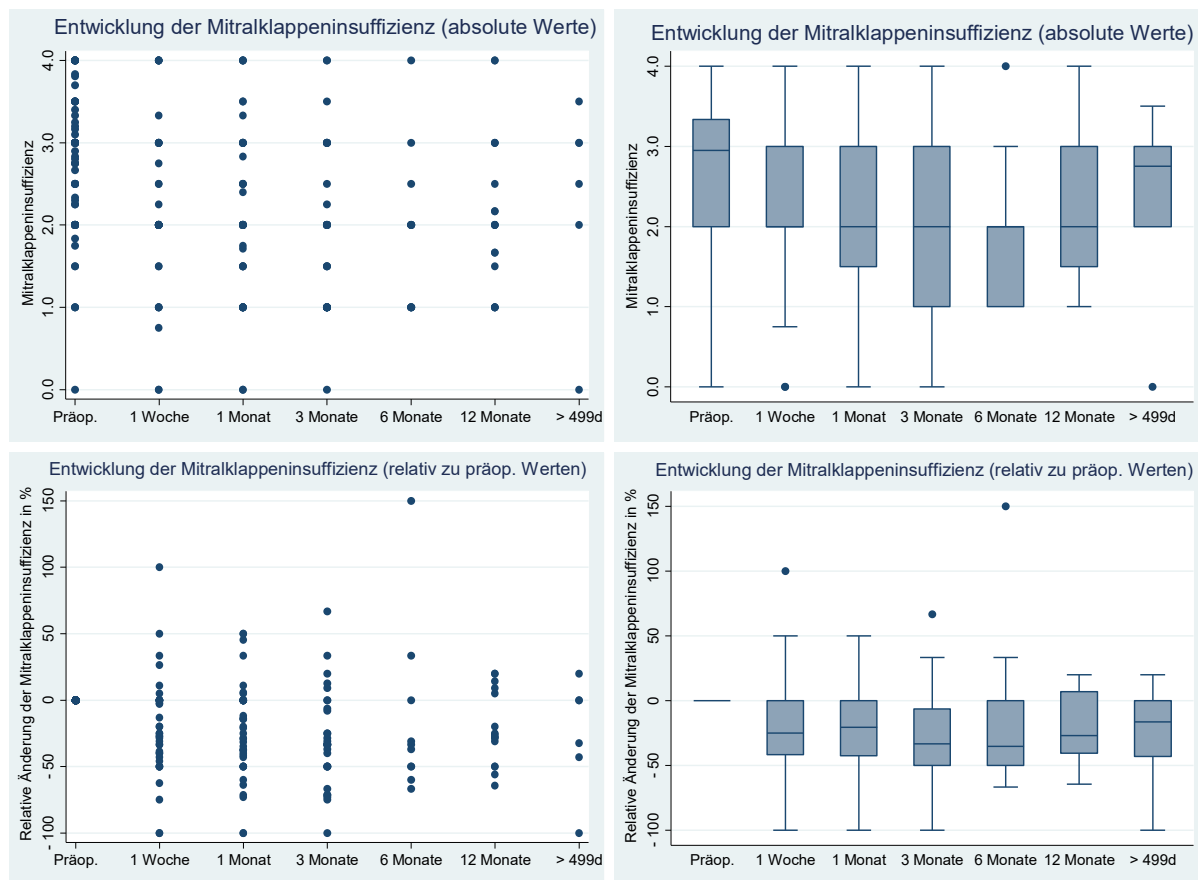
Abkürzungen: d, Tage; EDVI, auf Körperoberfläche indexiertes enddiastolisches Volumen des linken Ventrikels; Präop., präoperativ.

Abbildung 5: Entwicklung der Auswurffracfraktion (EF) über die Zeit (absolut/relativ)



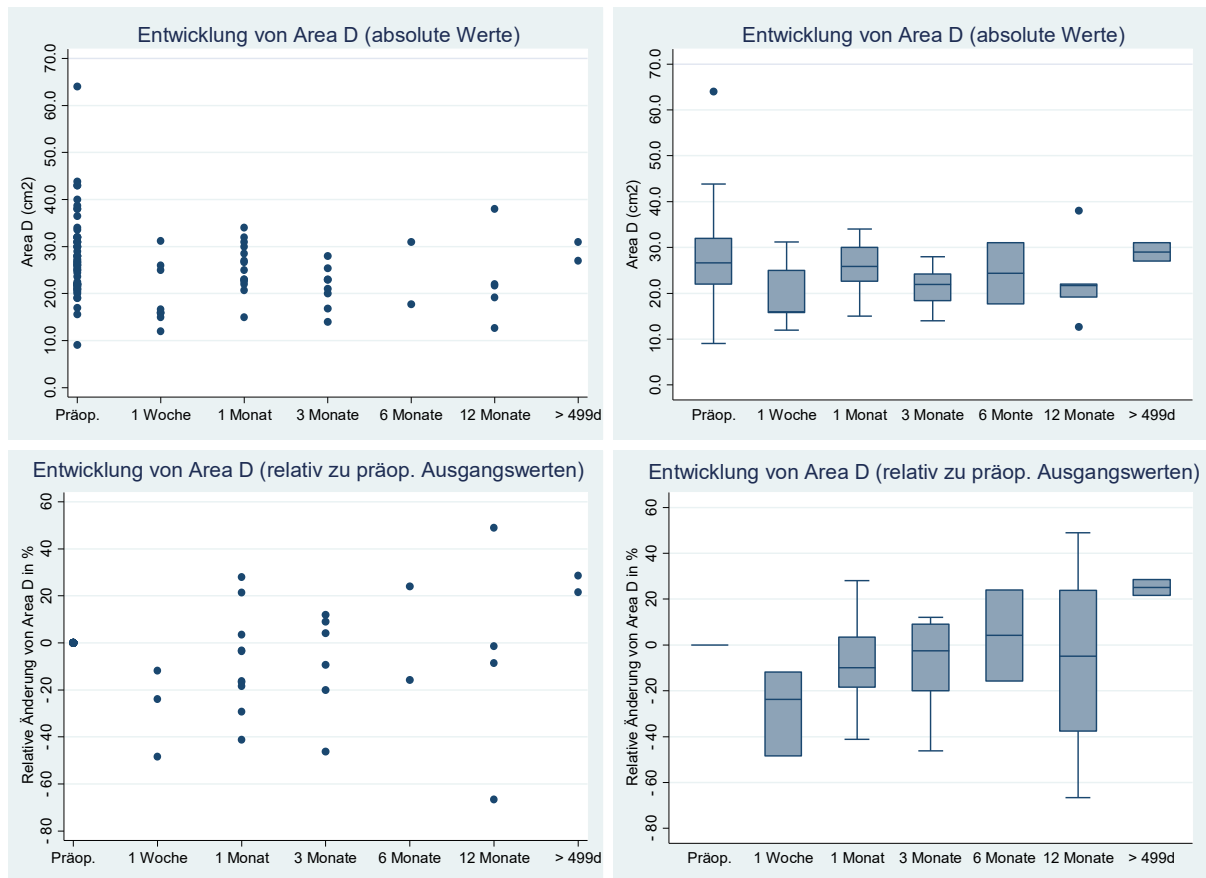
Abkürzungen: d, Tage; EF, Auswurffracfraktion des linken Ventrikels; Präop., präoperativ.

Abbildung 6: Entwicklung der Mitralklappeninsuffizienz über die Zeit (absolut/relativ)



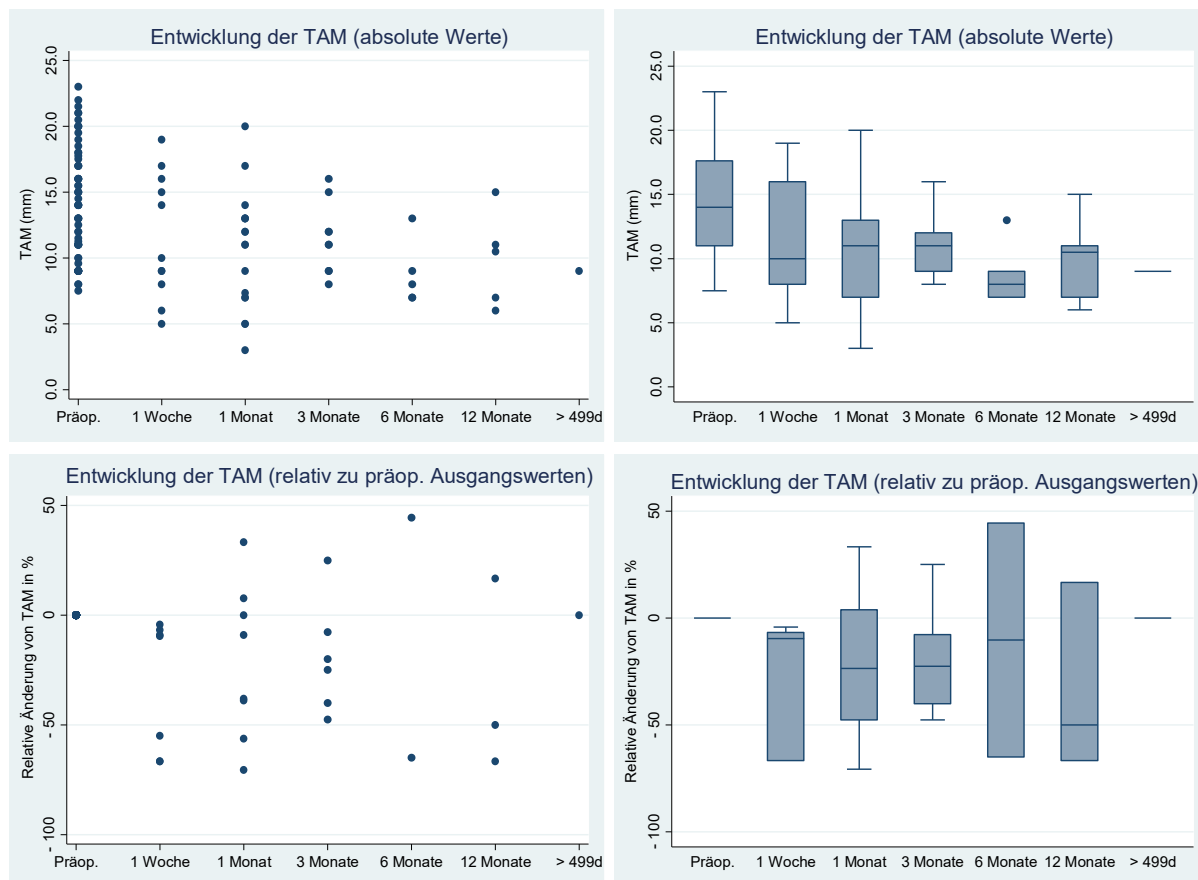
Abkürzungen: d, Tage; Präop., präoperativ.

Abbildung 7: Entwicklung der Grösse des rechten Ventrikels (Area D) über die Zeit



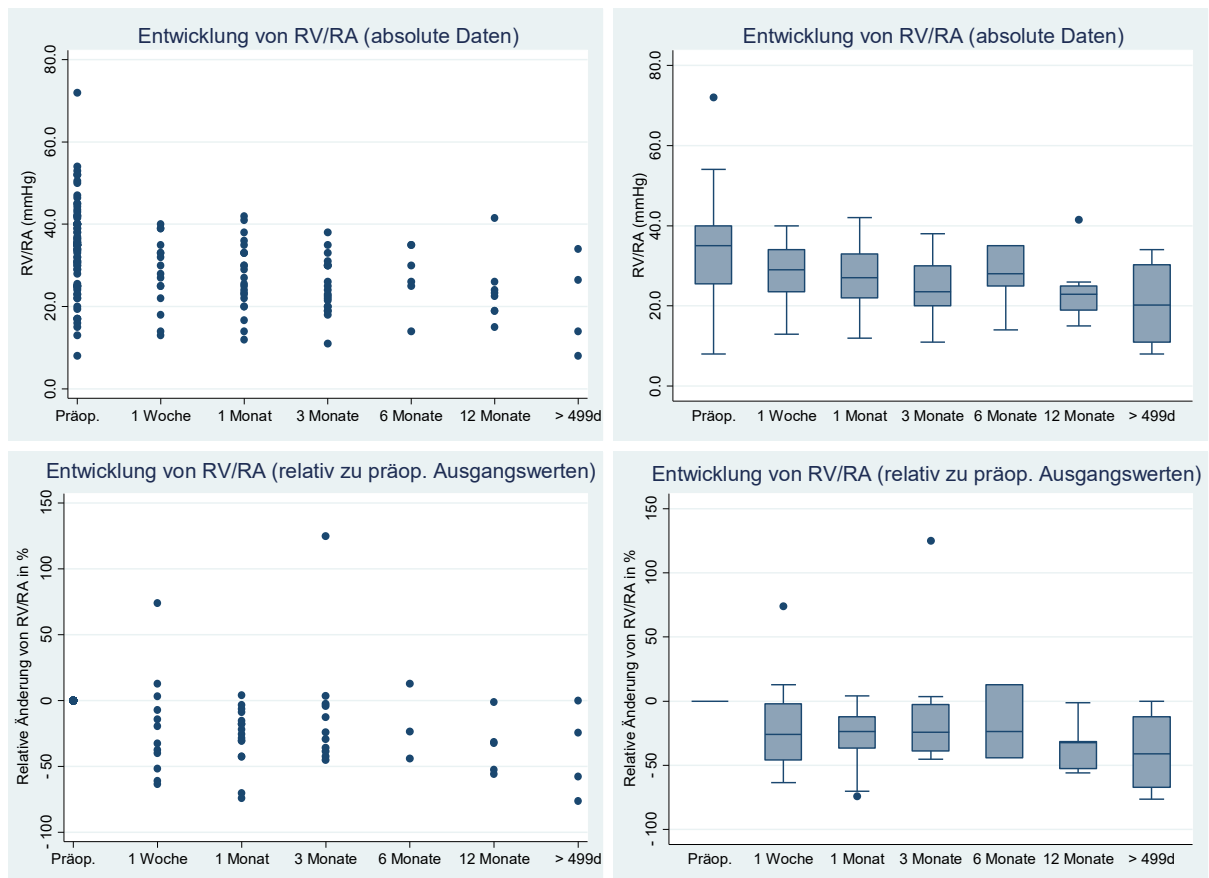
Abkürzungen: d, Tage; Präop., präoperativ.

Abbildung 8: Entwicklung der tricuspid annular motion (TAM) über die Zeit (absolut/relativ)



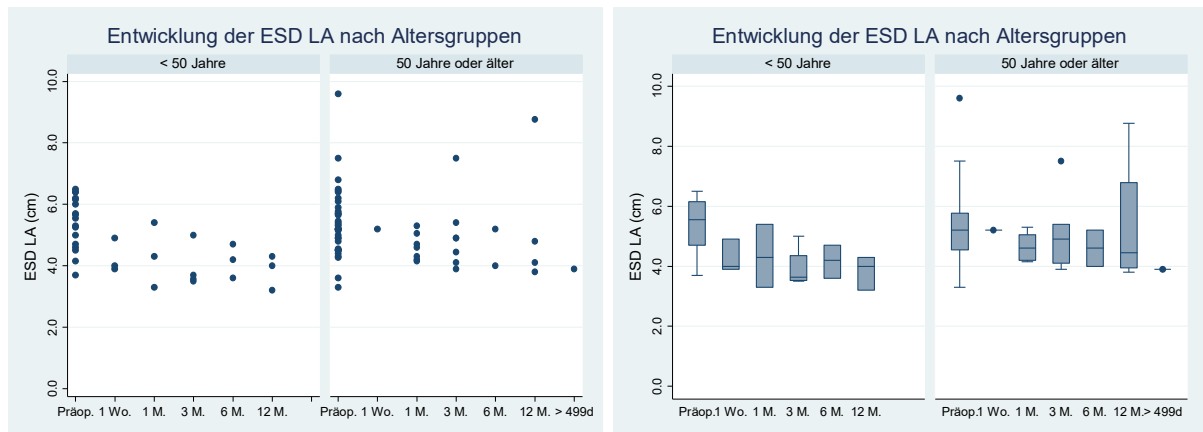
Abkürzungen: d, Tage; TAM, tricuspidal annular motion; Präop., präoperativ.

Abbildung 9: Entwicklung von RV/RA über die Zeit (absolut/relativ)



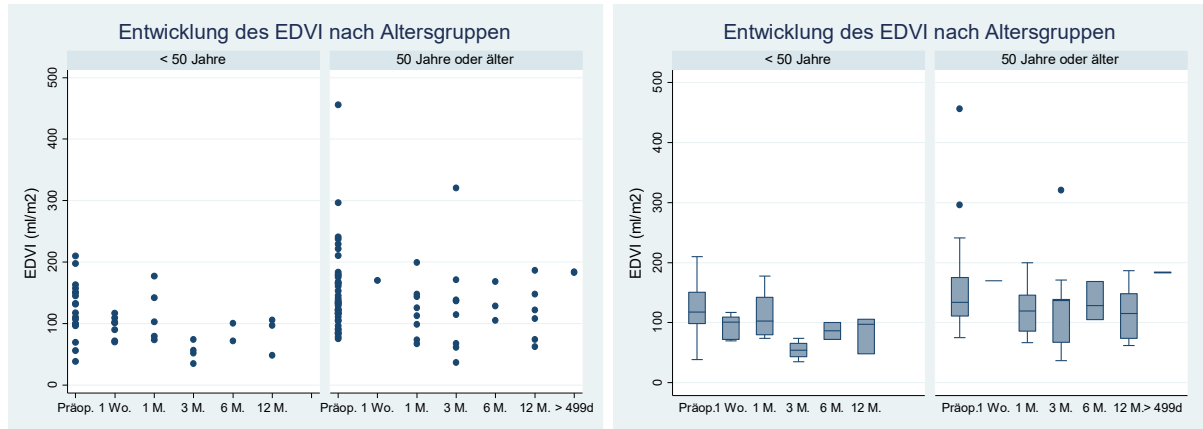
Abkürzungen: d, Tage; RV/RA, Druckgradient zwischen rechtem Ventrikel und rechtem Vorhof; Präop., präoperativ.

Abbildung 10: Entwicklung des endsystolischen Durchmessers des linken Vorhofs (ESD LA) über die Zeit nach Altersgruppen



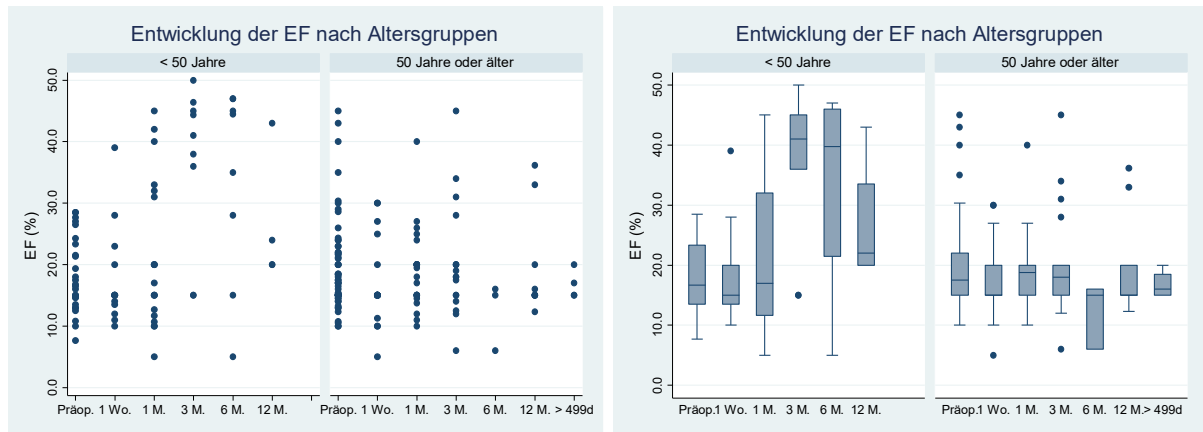
Abkürzungen: d, Tage; ESD, endsystolischer Durchmesser; LA, linker Vorhof; M., Monat; Präop., präoperativ; Wo., Woche.

Abbildung 11: Entwicklung des auf die Körperoberfläche indexierten enddiastolischen Volumens des linken Ventrikels (EDVI) über die Zeit nach Altersgruppen



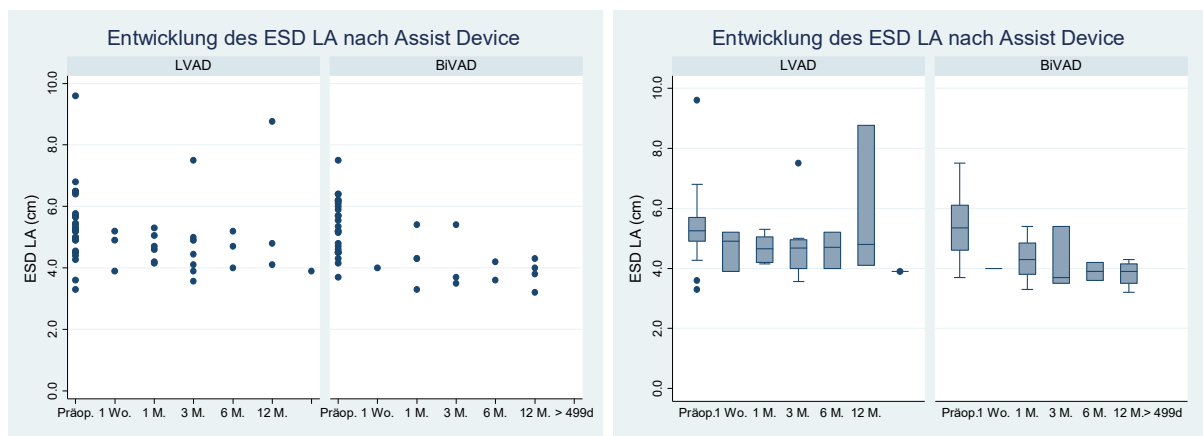
Abkürzungen: d, Tage; EDVI, auf Körperoberfläche indexiertes enddiastolisches Volumen des linken Ventrikels; M., Monat; Präop., präoperativ; Wo., Woche.

Abbildung 12: Entwicklung der Auswurffrac tion (EF) über die Zeit nach Altersgruppen



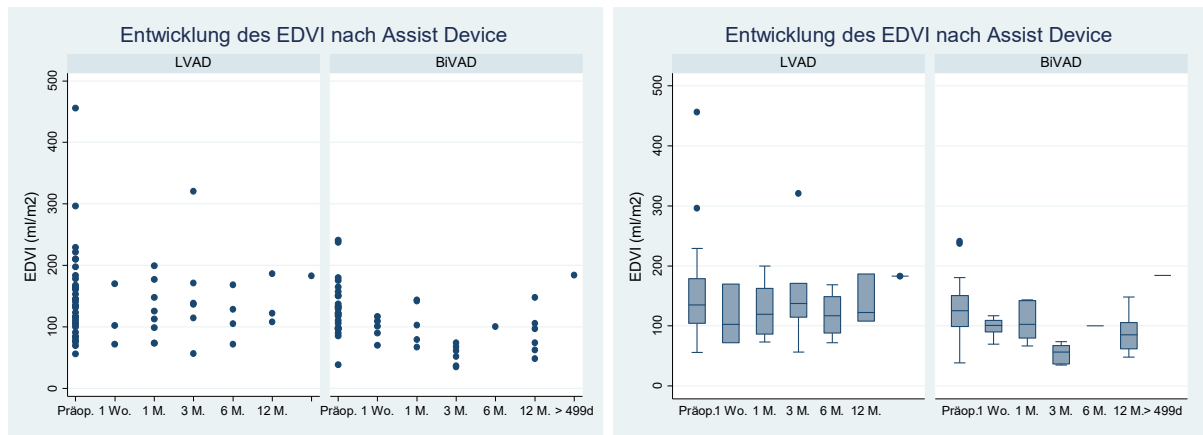
Abkürzungen: d, Tage; EF, Auswurffrac tion; M., Monat; Präop., präoperativ; Wo., Woche.

Abbildung 13: Entwicklung des endsystolischen Durchmessers des linken Vorhofs (ESD LA) über die Zeit nach Assist Device



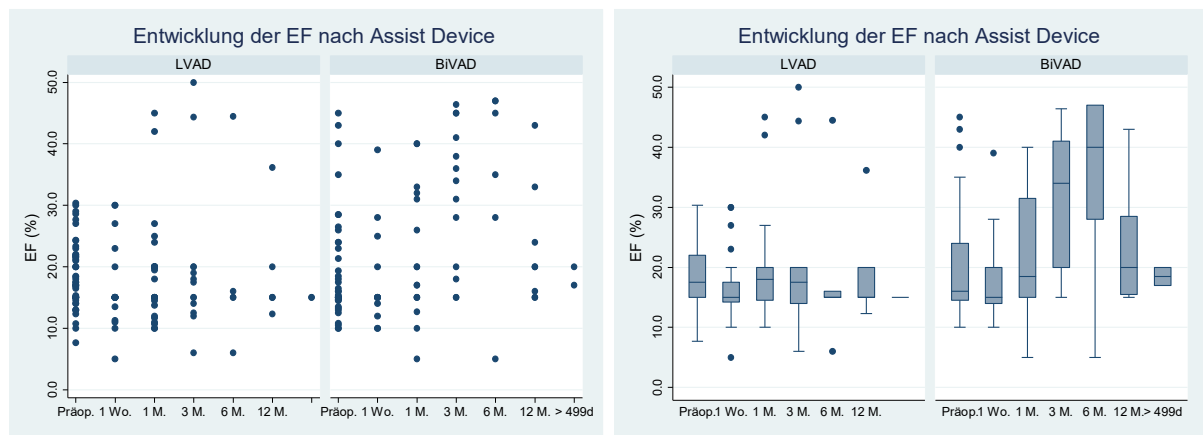
Abkürzungen: BiVAD, biventrikuläres Assist Device; d, Tage; ESD, endsystolischer Durchmesser; LA, linker Vorhof; LVAD, linksventrikuläres Assist Device; M., Monat; Präop., präoperativ; Wo., Woche.

Abbildung 14: Entwicklung des auf die Körperoberfläche indexierten enddiastolischen Volumens des linken Ventrikels (EDVI) über die Zeit nach Assist Device



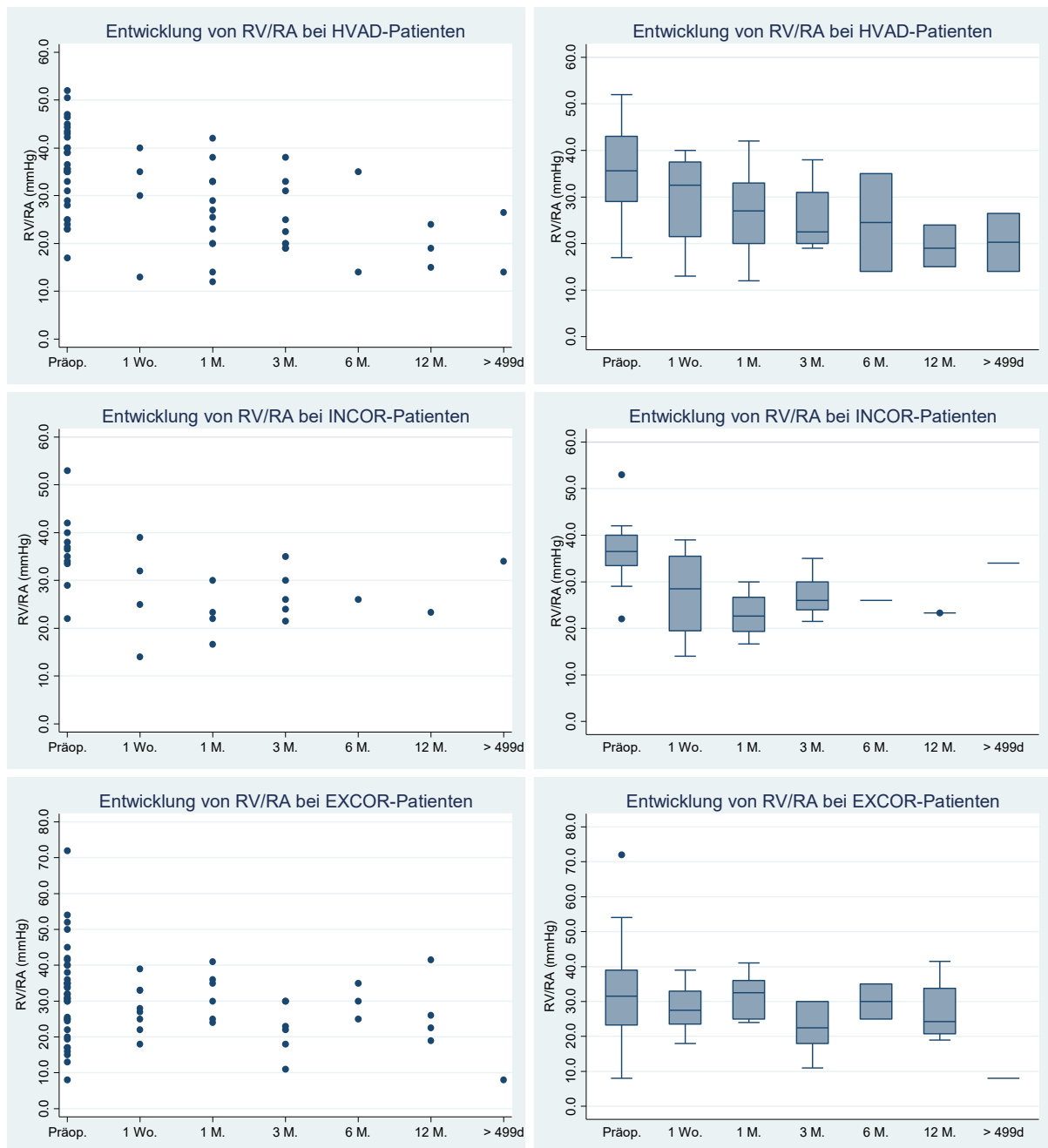
Abkürzungen: BiVAD, biventrikuläres Assist Device; d, Tage; EDVI, auf Körperoberfläche indexiertes enddiastolisches Volumen des linken Ventrikels; LVAD, linksventrikuläres Assist Device; M., Monat; Präop., präoperativ; Wo., Woche.

Abbildung 15: Entwicklung der Auswurffrac tion (EF) über die Zeit nach Assist Device



Abkürzungen: BiVAD, biventrikuläres Assist Device; d, Tage; EF, Auswurffrac tion; LVAD, linksventrikuläres Assist Device; M., Monat; Präop., präoperativ; Wo., Woche.

Abbildung 16: Entwicklung des Druckgradienten zwischen rechtem Ventrikel und rechtem Vorhof (RV/RA) über die Zeit nach Assist Device



Abkürzungen: d, Tage; HVAD, HeartWare; M., Monat; Präop., präoperativ; RV/RA, Druckgradient zwischen rechtem Ventrikel und rechtem Vorhof; Wo., Woche.

6. Diskussion

6.1. Wichtigste Resultate im Kontext der Literatur

6.1.1. Mortalität

Das mediane Überleben in dieser Studie betrug 688 Tage, 35.4% aller Patienten starben während der Therapie mit einem Assist Device. Nach 12 Monaten lebten noch 62.7% aller Patienten.

Es konnte kein signifikanter Überlebensunterschied zwischen den unterschiedlichen Arten von Assist Devices festgestellt werden, wobei Patienten mit einem BiVAD ein tendenziell besseres Überleben hatten als Patienten mit LVAD. So betrug das Überleben nach 6 Monaten für Patienten mit einem BiVAD 78%, jenes von Patienten mit einem LVAD 65%. Cleveland et al. (26) konnten 2011 in einer Analyse der «Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support» (INTERMACS) Datenbank zeigen, dass Patienten mit einem LVAD ein signifikant besseres Überleben nach 6 Monaten aufwiesen als Patienten mit einem BiVAD (86% vs. 56%). Auch in einer Studie von Levin et al. (27) aus dem Jahre 2016 mit Daten aus der United Network for Organ Sharing (UNOS) Datenbank lebten Patienten mit einem kontinuierlichen LVAD länger als Patienten mit einem pulsatilen BiVAD (Überleben 6 Monate postoperativ 92.7% vs. 74.9%). Ein möglicher Erklärungsansatz für diese gegensätzlichen Beobachtungen könnte sich im Vergleich der Patientencharakteristika zwischen der vorliegenden Studie und den beiden oben erwähnten Studien finden. In allen drei Studien bestand eine ähnliche Geschlechts- und Altersverteilung mit signifikant jüngeren Patienten in der Gruppe der BiVAD. Es bestand ein ähnlicher Anteil an ischämischen Kardiomyopathien am Patientengut in der vorliegenden Studie und in der Studie von Levin et al. Von Cleveland et al. liegen dazu keine Daten vor. Patienten mit einem BiVAD hatten in der Studie von Cleveland et al. signifikant schlechtere präoperative Laborwerte als Patienten mit einem LVAD. Dies war in der vorliegenden Studie nicht der Fall, es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen von VAD, und die verglichenen mittleren Laborparameter der EXCOR-Patienten waren stets niedriger als diejenigen der Vergleichsstudien.

Eine mögliche Erklärung für das bessere Überleben der EXCOR-Patienten in dieser Studie im Vergleich zu der Studie von Cleveland et al. könnte demzufolge also ein besserer präoperativer Zustand der EXCOR-Patienten in der vorliegenden Studie sein. Eine weitere mögliche Ursache könnte sein, dass in den USA EXCOR nicht bei Erwachsenen zugelassen ist und daher andere BiVAD verwendet werden. Das Überleben der Patienten mit einem HVAD war in der vorliegenden Studie geringer als in den beiden oben erwähnten Studien, aber auch geringer als in der Studie von Morgan et al. (28). Die Studie von Morgan et al. untersuchte das Überleben bei Patienten mit kontinuierlichen LVAD, sowohl bei «destination therapy» als auch bei «bridge to transplant». Alter, Geschlechterverteilung, präoperative Laborwerte und Anteil ischämischer Kardiomyopathien waren mit der vorliegenden Studie vergleichbar. Das Überleben betrug insgesamt 85.9%, dasjenige der Patienten unter «destination therapy» 81.1%. Nicht beschrieben wurden die medikamentöse Therapie sowie die Einstellungen der VAD, wodurch offenbleibt, ob diese beiden Punkte eine mögliche Ursache für das schlechtere Überleben in der vorliegenden Studie darstellen.

6.1.2. Linker Vorhof und linker Ventrikel

In der Studie konnte eine Abnahme der Dimensionen des linken Vorhofs (endsystolischer Durchmesser; ESD LA) unter mechanischer Kreislaufunterstützung beobachtet werden. Dies steht im Einklang mit einer Studie von Nakatani et al.(17), welche von einer Abnahme des ESD LA von präoperativ 4.6 cm zu postoperativ 3.5 cm berichteten. In der vorliegenden Studie wurde eine Abnahme des ESDLA von präoperativ 5.3 cm zu 4.2 cm 6 Monate postoperativ festgestellt. Weiter konnte gezeigt werden, dass das Alter ein möglicher Einflussfaktor ist, wobei bei Patienten, die bei Implantation des Herzunterstützungssystems jünger als 50 Jahre waren, eine signifikante Abnahme des endsystolischen Durchmessers (ESD LA) beobachtet wurde (siehe 6.1.5).

Bei den Dimensionen des linken Ventrikels konnte in dieser Studie nur eine Abnahme des indexierten enddiastolischen Volumens (EDVI) statistisch nachgewiesen werden, auch wenn die graphischen Darstellungen auch auf mögliche Abnahmen des enddiastolischen und endsystolischen Durchmessers hinwiesen. Dies steht im Gegensatz zu zahlreichen anderen Studien, welche von signifikanten Veränderungen insbesondere des enddiastolischen Durchmessers berichten (17, 19-21, 29, 30).

So berichten Drakos et al. (19) bei kontinuierlichen LVAD von einer signifikanten Abnahme des EDVI von präoperativ 113 ml/m² auf 86 ml/m² 3 Monate postoperativ sowie einer signifikanten Abnahme des LVESDI und LVEDDI von präoperativ 3.0 cm/m² respektive 3.2 cm/m² auf 2.5 cm/m² respektive 2.8 cm/m² nach 6 Monaten. In der vorliegenden Studie hingegen wurde zwar eine signifikante Abnahme des EDVI von 131 ml/m² präoperativ auf 74 ml/m² nach 3 Monaten beobachtet, bei dem EDDI sowie dem ESD des linken Ventrikels ergaben sich jedoch keine signifikanten Veränderungen zwischen präoperativ und 3 Monate postoperativ. So betrug der EDDI präoperativ 3.7 cm/m² und 3 Monate postoperativ 3.6 cm/m², der ESD betrug präoperativ 6.3 cm und 3 Monate postoperativ 6.1 cm. Eine mögliche Ursache für die unterschiedlichen Entwicklungen ist der Unterschied im präoperativen Zustand der Patienten. In der vorliegenden Studie mussten rund 34% aller Patienten präoperativ durch eine ECMO unterstützt werden und 83% aller Patienten wurden als NYHA IV eingestuft, während in der Studie von Drakos et al. nur 10% präoperativ durch eine ECMO unterstützt wurden und lediglich 64% als NYHA IV eingestuft wurden.

In der Studie zeigte sich weiter das Alter als möglicher Einflussfaktor auf die Entwicklung des EDVI im Verlaufe der Zeit (siehe 6.1.5.).

Im Gegensatz zu anderen Studien ((19), (20), (21)), welche bei sämtlichen Patienten eine Zunahme der EF feststellten, konnte in dieser Studie nur bei Patienten unter 50 Jahren eine signifikante Zunahme der EF über die Zeit beobachtet werden.

Aus den Graphiken sowie der Entwicklung der Mediane ist eine ungleichmässige Entwicklung der EF erkennbar mit einer initialen leichten Zunahme 1 bis 6 Monate postoperativ und anschliessender Abnahme der EF nach 12 Monaten in den Bereich der Ausgangswerte. Vergleicht man die zeitliche Entwicklung der EF mit anderen Studien, so fällt eine grosse Varietät zwischen den Studien auf. So beschrieben Drakos et al. (19) ein Erreichen der maximalen mittleren Auswurfraction (25%) nach 6 Monaten, ähnlich wie in dieser Studie, in welcher nach 6 Monaten eine mediane EF von 28.0% erreicht wurde. Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie, bei welcher die mediane EF nach 12 Monaten wieder auf 18.0% abnahm, beobachtete Drakos et al. (19) dann mit 12 Monaten keine signifikante Abnahme der Auswurfraction, diese blieb stattdessen bei 22%. Zwei Studien mit mehrheitlich pulsatilen LVAD, die LVAD Working Group (20) sowie Xydas et al. (21), beschrieben hingegen eine maximale Verbesserung der EF nach 1 respektive 2 Monaten, wobei mittlere Werte von 34% und

39% erreicht wurden. Anschliessend kam es bei beiden Studien zu einer Abnahme der Auswurffraktion. In der Studie der LVAD Working Group (20) nahm die EF nach 4 Monaten auf 24% ab, in der Studie von Xydas et al. (21) auf 32% nach 3 Monaten, wobei letztere Abnahme nicht signifikant war. Ein möglicher Einflussfaktor auf die unterschiedliche Entwicklung der EF im Verlaufe der Assist Device Therapie könnte der präoperative Zustand der Patienten sein. In der vorliegenden Studie waren 34% aller Patienten präoperativ an einer ECMO, in der Studie der LVAD Working Group 39%. Dagegen waren in der Studie von Drakos et al. nur 10% aller Patienten präoperativ auf eine ECMO oder intraaortale Ballonpumpe angewiesen. Eine mögliche Erklärung für die unterschiedlich hohen Maximalwerte der EF ist einerseits die höhere Anzahl Patienten unter «destination therapy» in der vorliegenden Studie sowie in der Studie von Drakos et al., andererseits aber auch die Verwendung von Medianen mangels Normalverteilung in der vorliegenden Studie sowie in jener von Drakos et al. - im Gegensatz zu den Studien der LVAD Working Group und von Xydas et al., welche beide Mittelwerte verwendeten.

Bei der Entwicklung der Klappeninsuffizienzen über die Dauer der Assist Device Therapie konnte gezeigt werden, dass es im zeitlichen Verlauf zu einer Abnahme der Mitralinsuffizienz kam. Dies ist vereinbar mit früheren Studien ((19), (29), (18)), welche von einer Abnahme der Inzidenz von schwerer und moderater Mitralinsuffizienz berichteten. So erwähnten Drakos et al. (19) eine Abnahme der Inzidenz moderater bis schwerer Mitralklappeninsuffizienz von präoperativ 45% auf 7.5% nach 1 Monat, respektive 12% nach 6 Monaten bei kontinuierlichen LVAD. Eine Studie von Holman et al. (31) aus dem Jahre 1994 hat bei 8 Patienten mit einem pulsatilen linksventrikulären Herzunterstützungssystem die Entwicklung der Mitralinsuffizienz unter Assist Device Therapie nicht mit der Entwicklung der Inzidenz beschrieben, sondern die Jet-Fläche dazu verwendet. Dabei konnte eine signifikante Abnahme der Jet-Fläche unter Assist Device Therapie von 10.6 cm² präoperativ auf 4.4 cm² rund 3 Monate postoperativ gezeigt werden.

6.1.3. Rechter Vorhof und rechter Ventrikel

Bei den Dimensionen der rechten Herzhälfte (endsystolischer Durchmesser des rechten Vorhofs sowie enddiastolischer Durchmesser des rechten Ventrikels und Grösse des rechten Ventrikels) konnte lediglich eine signifikante Abnahme der Grösse

des rechten Ventrikels (Area D) festgestellt werden, auch wenn aus der Betrachtung der Graphiken eine Abnahme der Grösse des rechten Vorhofs ebenfalls plausibel erschien. Für den enddiastolischen Durchmesser des rechten Ventrikels liess die Graphik hingegen keine klare Veränderung erkennen.

In der Literatur findet man vor allem Aussagen zu Veränderungen des enddiastolischen Durchmessers des rechten Ventrikels (ED kurz RV), wobei dazu kein Konsensus vorliegt. Ähnlich zu der vorliegenden Studie stellten sowohl Drakos et al. (19) 2013 als auch Holman et al. (31) 1994 bei Patienten mit linksventrikulärem Assist Device keine signifikanten Veränderungen des ED fest. Morgan et al. (23) dagegen beschrieben in ihrer Studie von 2013 eine signifikante Reduktion des ED von präoperativ 3.6 cm zu 3.1 cm 1 Monat postoperativ. Zum Vergleich betrug der mediane ED aus der vorliegenden Studie 3.9 cm präoperativ und 3.7 cm 1 Monat postoperativ. Mögliche Erklärungen für die Unterschiede zwischen den Studien können unterschiedliche Behandlungsprotokolle bei der Einstellung der Assist Devices und bei der medikamentösen Therapie sowie die Verwendung unterschiedlicher Arten von Assist Devices sein. Von den zitierten Studien liegen dazu jedoch keine entsprechenden Angaben vor, wodurch kein direkter Vergleich möglich ist.

Bezüglich der Entwicklung der Klappeninsuffizienzen berichteten Holman et al. (31) über eine signifikante Zunahme der Fläche des Trikuspidalinsuffizienz-Jets von 4.8 cm² präoperativ auf 8.0 cm² rund 3 Monate postoperativ, was als Zeichen für eine erhöhte Volumenbelastung des nicht unterstützten rechten Ventrikels gewertet wurde. Lee et al. (24) dagegen beobachteten einen nicht signifikanten Trend zur Abnahme der Trikuspidalinsuffizienz bei Patienten mit einem nicht-pulsatilen LVAD mit einem präoperativen Schweregrad der Trikuspidalinsuffizienz von mild-moderat verglichen zu einem milden Schweregrad nach rund 200 Tagen. Auch eine Studie von Morgan et al. (23) bei kontinuierlichen LVAD zeigte eine signifikante Abnahme der Inzidenz von moderat bis schwerer Trikuspidalinsuffizienz im Verlaufe der Assist Device Therapie von präoperativ 11.4% zu 4.8% nach 1 Monat und 5.7% 6 Monate postoperativ. In der vorliegenden Studie konnte weder graphisch noch statistisch eine Veränderung der Trikuspidalklappeninsuffizienz über die Zeit nachgewiesen werden. Möglicherweise besteht ein Zusammenhang zwischen der Veränderung des enddiastolischen Durchmessers des rechten Ventrikels und der Trikuspidalinsuffizienz, in welchem die Abnahme der Trikuspidalinsuffizienz aufgrund des geringeren enddiastolischen

Durchmessers in der kurzen Achse betrachtet werden kann. Unter diesem Aspekt könnten ähnliche Gründe wie oben angeführt für die Unterschiede zwischen den Studien verantwortlich sein.

Weiter konnte in dieser Studie eine Abnahme der «tricuspidal annular motion» (TAM) festgestellt werden. Dies ist in Übereinstimmung mit einer Studie von Lee et al. (24) aus dem Jahre 2010, welche eine signifikante Abnahme des mittleren TAPSE von 11.7 mm präoperativ zu 8.6 mm rund 202 Tage postoperativ bei kontinuierlichen LVAD feststellte. Die entsprechenden Mediane aus der vorliegenden Studie betrugen 14 mm präoperativ sowie 8 mm 6 Monate postoperativ.

Schliesslich wurde in dieser Studie eine Abnahme des Druckgradienten zwischen rechtem Ventrikel und rechtem Vorhof beobachtet. Eine mögliche Erklärung dafür ist die Zunahme des rechtsatrialen Druckes aufgrund der Zunahme der Vorlast unter der Assist Device Therapie. Vergleichbare Studien zu den postoperativen Veränderungen des Druckgradienten liegen nicht vor.

6.1.4. Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Arten von Assist Devices

In dieser Studie konnten bei gewissen echokardiographischen Parametern unterschiedliche Entwicklungen je nach verwendetem Herzunterstützungssystem beobachtet werden. So nahmen der endsystolische Durchmesser des linken Vorhofs (ESD LA) und das enddiastolische Volumen des linken Ventrikels (EDV) bei Patienten mit einem EXCOR über die Zeit stärker ab als bei Patienten mit einem HVAD oder INCOR. Auch die Auswurffraktion des linken Ventrikels (EF) nahm bei Patienten mit einem EXCOR tendenziell stärker zu als bei Patienten mit einem HVAD oder INCOR. Ähnliches konnte bei den beiden Parametern der rechten Herzhöhle, dem endsystolischen Durchmesser des rechten Vorhofs (ES kurz RA) und der Grösse des rechten Ventrikels (Area Di), festgestellt werden, welche beide bei Patienten mit einem BiVAD über die Zeit stärker abnahmen als bei Patienten mit einem LVAD. Bei dem Druckgradienten zwischen rechtem Ventrikel und rechtem Vorhof (RV/RA) hingegen konnte eine verstärkte Abnahme bei Patienten mit einem HVAD im Gegensatz zu Patienten mit einem EXCOR oder INCOR beobachtet werden.

Eine mögliche Erklärung für die Unterschiede in den Dimensionen der rechten Herzhälfte zwischen den unterschiedlichen Assist Devices ist, dass das EXCOR als biventrikuläres Herzunterstützungssystem eingesetzt wurde, während das HVAD und

das INCOR als linksventrikuläre Assist Devices eingesetzt wurden. Biventrikuläre Herzunterstützungssysteme führen im Gegensatz zu den linksventrikulären Herzunterstützungssystemen nicht nur zu einer Druck- und Volumenentlastung des linken Ventrikels, sondern auch des rechten Ventrikels. Dadurch kann es zu einer Abnahme der Grösse des rechten Vorhofs und des rechten Ventrikels kommen. Eine Studie von Klotz et al. (32) aus dem Jahre 2005 konnte bei Patienten mit Unterstützung durch ein BiVAD im rechten Ventrikel eine Normalisierung des enddiastolischen Druck-Volumen-Verhältnisses und der Force-Frequency-Relationship (FFR) beobachten. Dagegen konnte bei Patienten, welche durch ein LVAD unterstützt wurden, keine Normalisierung dieser Parameter im rechten Ventrikel beobachtet werden. Dies könnte ein möglicher Hinweis dafür sein, dass «reverse remodeling» des rechten Ventrikels bei Unterstützung durch ein LVAD in geringerem Masse beobachtet werden kann als bei entsprechender Entlastung durch ein BiVAD.

Bei der Interpretation der Daten gilt es jedoch zu beachten, dass für Patienten mit einem EXCOR für die beiden oben erwähnten Parameter der rechten Herzhälfte (ES kurz RA, Area Di) nur wenige Daten verfügbar waren, was eine mögliche Einschränkung der Aussagekraft darstellt.

Eine weitere mögliche Einschränkung besteht darin, dass die präoperative Zuordnung der Patienten zu einem biventrikulären oder linksventrikulären Assist Device unter anderem von der präoperativen rechtsventrikulären Funktion abhing. Dies wird durch die signifikanten Unterschiede in den präoperativen Ausgangswerten des endsystolischen Durchmessers des rechten Vorhofs in der kurzen Achse (ES kurz RA), des enddiastolischen Durchmessers des rechten Ventrikels (ED kurz RV) sowie der Grösse des rechten Ventrikels (Area D) zwischen EXCOR und HVAD/INCOR verdeutlicht, bei welchen Patienten mit einem EXCOR signifikant höhere Werte aufwiesen. Auch waren Patienten mit einem EXCOR signifikant jünger als Patienten mit einem HVAD oder INCOR. Möglicherweise liegt dies daran, dass nur HVAD als «destination therapy» zugelassen ist und Patienten mit dieser Indikation zumeist älter sind als Patienten, welche auf ein Spenderorgan warten, wodurch die HVAD-Patienten im Durchschnitt älter waren als die EXCOR-Patienten. Dies gilt es insbesondere bei der Interpretation der Unterschiede bei der Auswurfraction (EF) und bei den Dimensionen der linken Herzhälfte (ESD LA und EDV) zu beachten. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass für alle drei Parameter bei Patienten unter 50 Jahren eine

stärkere Veränderung beobachtet wurde als bei Patienten, welche 50 Jahre oder älter waren.

Weiter gilt es zu beachten, dass das EXCOR als einziges der drei Herzunterstützungssysteme pulsatil arbeitet, während sowohl das HVAD als auch das INCOR kontinuierliche Assist Devices sind. In der Literatur finden sich jedoch Hinweise, dass dies kaum einen Einfluss hat. So beschrieben Garcia et al. (30) keine signifikanten Unterschiede sowohl in der Auswurffraktion als auch in Volumen und Durchmesser des linken Ventrikels zwischen Patienten mit einem pulsatilen und einem kontinuierlichen LVAD. Es konnten auch keine Unterschiede in hämodynamischen Parametern wie rechtsatrialem Druck, pulmonal-kapillärem Druck und pulmonalem Gefässwiderstand gefunden werden.

Nebst den oben beschriebenen Unterschieden in den präoperativen echokardiographischen Parametern der Patienten fielen noch weitere Unterschiede zwischen den drei Gruppen auf. So wurden signifikant weniger Patienten mit einem HVAD herztransplantiert als Patienten mit einem INCOR oder EXCOR. Eine mögliche Ursache dafür ist, dass das HVAD für die «destination therapy» zugelassen ist und dadurch gar nicht bei allen Patienten mit einem HVAD die Absicht einer Herztransplantation bestand. Weiter waren mehr Patienten mit einem HVAD am Ende des Beobachtungszeitraumes noch unter Assist Device Therapie als Patienten mit einem EXCOR oder INCOR. Dies liegt einerseits daran, dass seit Ende 2008 am Universitätsspital Zürich keine INCOR mehr implantiert wurden und stattdessen HVAD verwendet wurden, andererseits könnte die bei HVAD mögliche «destination therapy» eine Rolle spielen. Zusätzlich zu den Unterschieden im Outcome gab es noch Unterschiede bei der präoperativen Unterstützung mit extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO), der präoperativen Körperoberfläche und dem präoperativen Troponin. Patienten mit einem INCOR hatten eine signifikant kleinere Körperoberfläche als Patienten mit einem EXCOR oder HVAD. Weiter hatten Patienten mit einem INCOR signifikant niedrigere Troponin-Werte als Patienten mit einem EXCOR oder HVAD. Patienten mit einem HVAD erhielten signifikant häufiger präoperativ eine ECMO-Therapie als Patienten mit einem INCOR. Ein möglicher Grund dafür ist, dass es erst ab 2005 zu einem zunehmenden Einsatz der ECMO kam (33). Ein weiterer Durchbruch erfolgte dann im Jahre 2009, als die CESAR-Studie (34) in einer randomisiert kontrollierten Studie einen Überlebensvorteil für Patienten mit

schwerem respiratorischen Versagen zeigen konnte. Zu diesem Zeitpunkt wurde am Universitätsspital Zürich bereits HVAD verwendet und nicht mehr INCOR.

Zusammenfassend konnten also bei den unterschiedlichen Assist Devices bei Parametern sowohl der linken Herzhälfte, als auch der rechten Herzhälfte unterschiedliche Entwicklungen echokardiographischer Parameter beobachtet werden. Eine mögliche Erklärung dafür ist die zusätzliche Rechtsherzunterstützung durch die BiVAD im Vergleich zu den LVAD. Dabei gilt es jedoch zu beachten, dass die Gruppeneinteilung nicht randomisiert erfolgte und daher Parameter wie das Alter ungleich zwischen den Gruppen mit unterschiedlichen Assist Devices verteilt sind und ebenfalls einen Einfluss auf die Entwicklung haben können. Eine weitere Einschränkung resultiert aus der reduzierten Menge an Daten für die rechtsventrikulären Parameter bei Patienten mit einem EXCOR.

6.1.5. Weitere Einflussfaktoren

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass das Alter einen wesentlichen Einfluss auf die Entwicklung der Auswurfraction (EF) hat, wobei bei Patienten, welche jünger als 50 Jahre waren, eine signifikante Zunahme der EF festgestellt wurde. Weiter konnte beobachtet werden, dass das Alter auch einen Einfluss auf den endsystolischen Durchmesser des linken Vorhofs (ESD LA) und auf das auf die Körperoberfläche indexierte enddiastolische Volumen des linken Ventrikels (EDVI) hat. So konnte bei Patienten, welche bei der Implantation des Assist Devices jünger als 50 Jahre waren, eine signifikante Abnahme des ESD LA und des EDVI beobachtet werden.

Die Rolle des Alters als möglicher Einflussfaktor auf strukturelle und funktionelle Veränderungen des Herzens unter der Therapie mit einem Assist Device wird durch eine Studie von Topkara et al. (35) unterstützt. Topkara et al. untersuchten mögliche Einflussfaktoren auf die Erholung der Herzfunktion und konnten zeigen, dass einerseits bei Patienten mit Erholung der Herzfunktion eine signifikante Zunahme der EF beobachtet werden konnte, andererseits unter anderem jüngeres Alter und nichtischämische Kardiomyopathien unabhängige Einflussfaktoren auf die Erholung der Herzfunktion waren.

In der oben erwähnten Studie von Topkara et al. (35) waren die peripartale Kardiomyopathie und die Myokarditis die häufigsten kardialen Grunderkrankungen bei Patienten mit einer Erholung der Herzfunktion, welche die Explantation des VAD erlaubte. Auch eine Studie von Goldstein et al. (36) aus dem Jahre 2012 ergab, dass 10% aller Patienten, bei welchen es zu einer Erholung der kardialen Funktion mit Explantation des LVAD kam, eine peripartale Kardiomyopathie hatten und insgesamt 90% eine nichtischämische Kardiomyopathie. Diese Studien stützen die Beobachtungen der vorliegenden Studie, welche gezeigt hat, dass es bei Patienten mit einer peripartalen Kardiomyopathie oder Myokarditis zu einer signifikanten Zunahme der EF über die Dauer der Assist Device Therapie kam. Die kardiale Grunderkrankung ist demzufolge ein weiterer möglicher Einflussfaktor auf die Entwicklung der EF.

Bei der Betrachtung der Faktoren, welche die Entwicklung der linksventrikulären Auswurffraktion beeinträchtigen können, gilt jedoch zu beachten, dass in dieser Studie Patienten mit einer peripartalen Kardiomyopathie oder Myokarditis jünger waren als die übrigen Patienten und dass Patienten mit einem EXCOR jünger waren als Patienten mit einem HVAD oder INCOR. Die Interaktion zwischen diesen verschiedenen Faktoren ist demzufolge nicht klar abzugrenzen.

6.2. Stärken und Limitationen der Studie

Im Gegensatz zu den meisten anderen Studien in der Literatur wird in dieser Arbeit nicht nur mit absoluten Daten gearbeitet, sondern auch mit relativen Daten. Dadurch können individuelle Verläufe graphisch genauer beurteilt werden.

Eine Limitation dieser Studie ist der Studienaufbau als retrospektive Studie. Dies führt einerseits zu unterschiedlichen Zeitabständen zwischen den echokardiographischen Messungen, andererseits werden nicht bei jeder Messung alle echokardiographischen Parameter erfasst, wodurch es zu fehlenden Werten kommt. Die unterschiedlichen Zeitabstände sowie die fehlenden Werte erschweren die statistische Auswertung der Daten, zudem können fehlende Werte zu einem Bias führen.

Eine mögliche Ursache für fehlende Werte liegt in den auf spezielle Fragestellungen fokussierten Echokardiographien. Dabei werden nur die für die Beantwortung der Fragestellung relevanten Parameter sowie einige wenige wichtige zusätzliche

Parameter wie EF und Klappenfunktion erhoben. Fokussierte Echokardiographien werden insbesondere bei einer Verschlechterung des Zustands (z.B. im Rahmen von Komplikationen) durchgeführt, während ambulante Patienten im Rahmen ihrer Routinekontrollen umfangreichere Echokardiographien erhalten. Weiter kann es bei einer Zustandsverschlechterung eines Patienten auch zu einer Häufung der echokardiographischen Messungen kommen. Dies führt zu einer Akzentuierung der Problematik fehlender Messwerte. Weiter gilt, dass je geringer die Relevanz eines Parameters für eine Fragestellung ist, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit, dass er gemessen wird. Bei Patienten mit Herzunterstützungssystemen, welche fokussierte Echokardiographien benötigen, stehen oft Fragestellungen wie Thrombusbildung, Perikarderguss und ventrikuläre Funktion im Vordergrund. Dadurch werden gewisse Parameter häufiger gemessen als andere, bei gewissen Parametern gibt es also mehr fehlende Werte als bei anderen. Diese ungleiche Verteilung wird weiter durch die Schallbedingungen verstärkt. Bei schlechten Schallbedingungen können oft gewisse Parameter nicht erfasst werden und die Messungen werden auf das Nötigste wie Klappenfunktion und EF beschränkt. Adipositas, aber auch Verbände und Installationen am Patienten wie Schläuche oder Einschränkungen bei der Lagerung des Patienten – wie dies oft bei Patienten mit Herzunterstützungssystemen, insbesondere auf der Intensivstation anzutreffen ist – können die Schallbedingungen beeinträchtigen. Hinzu kommt, dass nicht alle Teile des Herzens mit der transthorakalen Echokardiographie gleich gut einsehbar sind. Aus anatomischen Gründen ist der rechte Ventrikel schwerer einsehbar als der linke Ventrikel (37). Bei sowieso schon erschwerten Schallbedingungen aufgrund des Assist Devices wird diese Problematik verstärkt. Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass der Gesundheitszustand des Patienten, die Schallbedingungen sowie anatomische Gründe zu fehlenden Werten bei den echokardiographischen Messungen beitragen.

Wie oben erwähnt werden bei klinischer Indikation – und damit möglicher Verschlechterung des Zustandes des Patienten – häufiger Echokardiographien angeordnet. Dies kann zu einem Bias führen. Um diesen zu vermindern sowie um die Auswertung zu vereinfachen, wurden diese - wie eingangs erwähnt - bei Vorhandensein mehrerer echokardiographischer Parameter in einem Zeitraum gemittelt.

Bei Vergleichen zwischen BiVAD und LVAD ist zu beachten, dass die entsprechende Zuordnung der Patienten von klinischen Parametern wie die rechtsventrikuläre Funktion abhängig war. Dies ist eine weitere Quelle für Verzerrungen.

Zusammenfassend gilt es bei der Beurteilung der vorliegenden Resultate zu beachten, dass es sich um eine rein retrospektive Studie handelt, die rein explorativ ist und daher nicht zur Herleitung von Kausalitäten geeignet ist.

6.3. Implikationen

Betrachtet man sämtliche echokardiographische Veränderungen, so kann man davon ausgehen, dass die Herzunterstützungssysteme zu einer Volumenentlastung des linken Ventrikels geführt haben. Dadurch kam es zu einer Abnahme der Mitralinsuffizienz. Eine verminderte Volumenbelastung des linken Ventrikels mit Abnahme der Mitralinsuffizienz führte auch zu einer entsprechenden Entlastung des linken Vorhofs, was sich in einer Abnahme dessen endsystolischen Durchmessers widerspiegelte. Die Volumenentlastung führte weiter zu einem verminderten Rückstau in die Lunge mit geringerem pulmonalen Widerstand und geringeren pulmonalen Drücken (24) und damit zu einer geringeren Nachlast für den rechten Ventrikel.

Unter der Therapie mit einem LVAD konnte zudem eine Abnahme der Grösse des rechten Ventrikels (Area D) beobachtet werden, was den Schluss nahelegt, dass auch die rechte Herzhälfte durch linksventrikuläre Assist Devices entlastet werden kann. Im Gegensatz dazu steht die Beobachtung der Abnahme der tricuspidal annular motion (TAM), welche auf eine verminderte Kontraktilität des rechten Ventrikels hinweist. Eine mögliche Erklärung dafür wird durch Santamore et al. (38) beschrieben. Durch die linksventrikuläre Entlastung kommt es zu einer Änderung der Kräfteverhältnisse auf die Wände des linken Ventrikels und somit aufgrund des Prinzips der systolischen ventrikulären Interdependenz auch auf jene des rechten Ventrikels. Dadurch kommt es zu einer Zunahme der rechtsventrikulären Compliance. Houston et al. (39) führen zudem eine Reduktion des septalen Anteils an der Kontraktion des Ventrikels ins Feld. Die erniedrigte Kontraktilität des rechten Ventrikels hat zur Folge, dass, wenn keine Reduktion des Druckgefälles zwischen Nachlast und Vorlast erfolgt, es zu einem Rechtsherzversagen kommen kann, einer möglichen Komplikation der Therapie mit einem LVAD. Das LVAD kann jedoch durch die Reduktion der Volumenbelastung des

linken Ventrikels sowie durch die Erhöhung des linksventrikulären Outputs zu einer Senkung der Nachlast und Erhöhung der Vorlast des linken Ventrikels führen. Dies führt wiederum auch zu einer postoperativen Reduktion des rechtsventrikulären Schlagarbeitsindex – wie dies auch in einer entsprechenden Studie von Lee et al. (24) beobachtet wurde.

Im Gegensatz zu anderen Studien konnte keine signifikante Zunahme der EF und des EDD beobachtet werden. Als mögliche Ursache für diesen Unterschied kommt unter anderem der präoperative Zustand der Patienten in Frage. Weiter konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass bei Patienten unter 50 Jahren stärkere funktionelle und morphologische Veränderungen beobachtet werden konnten als bei Patienten, welche 50 Jahre oder älter waren. Dies ist ein möglicher Hinweis dafür, dass die morphologischen und strukturellen Veränderungen im Rahmen der Assist Device Therapie durch das Alter beeinflusst werden können.

Zusammenfassend konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass es im Rahmen der Herzunterstützungstherapie zu zahlreichen strukturellen und funktionellen Veränderungen des Herzens kommt. Dies kann einerseits auf die reine Volumen- und Druckentlastung der durch die Assist Devices unterstützten Ventrikel zurückgeführt werden, andererseits aber auch auf «ventricular remodeling». Das Ausmass der zu beobachtenden Veränderungen ist nicht bei allen Patienten gleich, sondern hängt von zahlreichen Faktoren, wie zum Beispiel dem Alter, ab.

6.4. Unbeantwortete Fragen

Funktionelle und morphologische Veränderungen des Herzens unter Assist Device Therapie wurden bereits mehrfach anhand von Änderungen der echokardiographischen Parameter untersucht. Ähnlich wie in dieser Studie wurden dabei globale Unterschiede zwischen zwei Zeitpunkten untersucht sowie Mittelwerte respektive Mediane zu unterschiedlichen Zeitpunkten verglichen. Diese Methoden ermöglichen jedoch nicht die Auswertung der Verläufe von einzelnen Patienten. In dieser Studie wurde eine Annäherung mittels zusätzlicher Verwendung von Daten relativ zu den patientenspezifischen Ausgangswerten versucht. Nebst der Heteroskedastizität und nicht-normalverteilten Daten stellt die Häufigkeit von fehlenden Datenpunkten eine Schwierigkeit bei der Auswertung der individuellen Verläufe dar. Die Erarbeitung einer statistischen Methode, welche mit fehlenden

Datenpunkten gut zurechtkommt und die Auswertung von Verläufen ermöglicht, wäre ein Ziel weiterer Forschung, da dies eine detailliertere Analyse der Veränderungen, welche beim Herzen unter Assist Device Therapie beobachtet werden können, ermöglichen würde.

Ein weiterer interessanter Aspekt stellt die Unterscheidung zwischen «ventricular remodeling» und reiner Volumen- und Druckentlastung dar. Wie von Levin et al. (9) beschrieben, kann sowohl die reine Volumen- und Druckentlastung durch die Herzunterstützungssysteme als auch «ventricular remodeling» zu Veränderungen des Herzens führen. Die Mehrheit der durchgeführten Studien zu echokardiographischen Veränderungen des Herzens unter Assist Device Therapie führten keine zusätzlichen Untersuchungen durch, um zwischen dem Effekt der Volumen- und Druckentlastung und «reverse remodeling» unterscheiden zu können, auch weil viele Studien retrospektiv durchgeführt wurden. Ähnliches gilt für die Untersuchung möglicher Einflussfaktoren. Diese beiden Punkte sind insbesondere von Interesse, da aus den Beobachtungen zu «reverse remodeling» über die Bedingungen und Einschränkungen der regenerativen Fähigkeiten des Herzens gelernt werden kann und so möglicherweise neue Therapieansätze entwickelt werden können.

7. Literaturverzeichnis

1. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137-46.
2. Bundesamt für Statistik. Taschenstatistik der Schweiz 2018. Neuchâtel, Schweiz: Bundesamt für Statistik BFS; 2018. 52 p.
3. swisstransplant. Jahresbericht 2017: swisstransplant; 2017. Available from: <https://www.swisstransplant.org/de/swisstransplant/publikationen/jahresberichte/>.
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
5. Cai AW, Islam S, Hankins SR, Fischer W, Eisen HJ. Mechanical Circulatory Support in the Treatment of Advanced Heart Failure. *American Journal of Transplantation*. 2017;17(12):3020-32.
6. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al. Long-Term Use of a Left Ventricular Assist Device for End-Stage Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(20):1435-43.
7. Starling RC, Estep JD, Horstmanshof DA, Milano CA, Stehlik J, Shah KB, et al. Risk Assessment and Comparative Effectiveness of Left Ventricular Assist Device and Medical Management in Ambulatory Heart Failure Patients: The ROADMAP Study 2-Year Results. *JACC Heart Fail*. 2017;5(7):518-27.
8. Klotz S, Jan Danser AH, Burkhoff D. Impact of left ventricular assist device (LVAD) support on the cardiac reverse remodeling process. *Progress in biophysics and molecular biology*. 2008;97(2-3):479-96.
9. Levin HR, Oz MC, Chen JM, Packer M, Rose EA, Burkhoff D. Reversal of chronic ventricular dilation in patients with end-stage cardiomyopathy by prolonged mechanical unloading. *Circulation*. 1995;91(11):2717-20.
10. Kim GH, Uriel N, Burkhoff D. Reverse remodelling and myocardial recovery in heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(2):83-96.
11. Barbone A, Holmes JW, Heerdt PM, The AH, Naka Y, Joshi N, et al. Comparison of right and left ventricular responses to left ventricular assist device support in patients with severe heart failure: a primary role of mechanical unloading underlying reverse remodeling. *Circulation*. 2001;104(6):670-5.
12. Klotz S, Barbone A, Reiken S, Holmes JW, Naka Y, Oz MC, et al. Left ventricular assist device support normalizes left and right ventricular beta-adrenergic pathway properties. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(5):668-76.
13. Ogletree-Hughes ML, Stull LB, Sweet WE, Smedira NG, McCarthy PM, Moravec CS. Mechanical unloading restores beta-adrenergic responsiveness and reverses receptor downregulation in the failing human heart. *Circulation*. 2001;104(8):881-6.
14. Margulies KB, Matiwala S, Cornejo C, Olsen H, Craven WA, Bednarik D. Mixed messages: transcription patterns in failing and recovering human myocardium. *Circ Res*. 2005;96(5):592-9.
15. Yang KC, Yamada KA, Patel AY, Topkara VK, George I, Cheema FH, et al. Deep RNA sequencing reveals dynamic regulation of myocardial noncoding RNAs in

- failing human heart and remodeling with mechanical circulatory support. *Circulation*. 2014;129(9):1009-21.
16. Madigan JD, Barbone A, Choudhri AF, Morales DL, Cai B, Oz MC, et al. Time course of reverse remodeling of the left ventricle during support with a left ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;121(5):902-8.
 17. Nakatani S, McCarthy PM, Kottke-Marchant K, Harasaki H, James KB, Savage RM, et al. Left ventricular echocardiographic and histologic changes: impact of chronic unloading by an implantable ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(4):894-901.
 18. Goodwin M, Nemeh HW, Borgi J, Paone G, Morgan JA. Resolution of Mitral Regurgitation With Left Ventricular Assist Device Support. *The Annals of thoracic surgery*. 2017;104(3):811-8.
 19. Drakos SG, Wever-Pinzon O, Selzman CH, Gilbert EM, Alharethi R, Reid BB, et al. Magnitude and time course of changes induced by continuous-flow left ventricular assist device unloading in chronic heart failure: insights into cardiac recovery. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(19):1985-94.
 20. Maybaum S, Mancini D, Xydas S, Starling RC, Aaronson K, Pagani FD, et al. Cardiac improvement during mechanical circulatory support: a prospective multicenter study of the LVAD Working Group. *Circulation*. 2007;115(19):2497-505.
 21. Xydas S, Rosen RS, Ng C, Mercado M, Cohen J, DiTullio M, et al. Mechanical unloading leads to echocardiographic, electrocardiographic, neurohormonal, and histologic recovery. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2006;25(1):7-15.
 22. Herod JW, Ambardekar AV. Right Ventricular Systolic and Diastolic Function as Assessed by Speckle-Tracking Echocardiography Improve With Prolonged Isolated Left Ventricular Assist Device Support. *Journal of Cardiac Failure*. 2014;20(7):498-505.
 23. Morgan JA, Paone G, Nemeh HW, Murthy R, Williams CT, Lanfear DE, et al. Impact of continuous-flow left ventricular assist device support on right ventricular function. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2013;32(4):398-403.
 24. Lee S, Kamdar F, Madlon-Kay R, Boyle A, Colvin-Adams M, Pritzker M, et al. Effects of the HeartMate II continuous-flow left ventricular assist device on right ventricular function. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2010;29(2):209-15.
 25. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.
 26. Cleveland JC, Jr., Naftel DC, Reece TB, Murray M, Antaki J, Pagani FD, et al. Survival after biventricular assist device implantation: an analysis of the Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support database. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2011;30(8):862-9.
 27. Levin AP, Jaramillo N, Garan AR, Takeda K, Takayama H, Yuzefpolskaya M, et al. Outcomes of contemporary mechanical circulatory support device configurations in patients with severe biventricular failure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;151(2):530-5 e2.

28. Morgan JA, Go PH, Xuereb L, Kaur B, Akrawe S, Nemeh HW, et al. Outcomes on Continuous Flow Left Ventricular Assist Devices: A Single Institutional 9-Year Experience. *The Annals of thoracic surgery*. 2016;102(4):1266-73.
29. Morgan JA, Brewer RJ, Nemeh HW, Murthy R, Williams CT, Lanfear DE, et al. Left ventricular reverse remodeling with a continuous flow left ventricular assist device measured by left ventricular end-diastolic dimensions and severity of mitral regurgitation. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)*. 2012;58(6):574-7.
30. Garcia S, Kandar F, Boyle A, Colvin-Adams M, Liao K, Joyce L, et al. Effects of pulsatile- and continuous-flow left ventricular assist devices on left ventricular unloading. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2008;27(3):261-7.
31. Holman WL, Bourge RC, Fan P, Kirklin JK, Pacifico AD, Nanda NC. Influence of longer term left ventricular assist device support on valvular regurgitation. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)*. 1994;40(3):M454-9.
32. Klotz S, Naka Y, Oz MC, Burkhoff D. Biventricular Assist Device-Induced Right Ventricular Reverse Structural and Functional Remodeling. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2005;24(9):1195-201.
33. Paden ML, Conrad SA, Rycus PT, Thiagarajan RR, Registry oBotE. Extracorporeal Life Support Organization Registry Report 2012. *ASAIO Journal*. 2013;59(3):202-10.
34. Peek GJ, Clemens F, Elbourne D, Firmin R, Hardy P, Hibbert C, et al. CESAR: conventional ventilatory support vs extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure. *BMC health services research*. 2006;6:163-.
35. Topkara VK, Garan AR, Fine B, Godier-Furnemont AF, Breskin A, Cagliostro B, et al. Myocardial Recovery in Patients Receiving Contemporary Left Ventricular Assist Devices: Results From the Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS). *Circ Heart Fail*. 2016;9(7).
36. Goldstein DJ, Maybaum S, MacGillivray TE, Moore SA, Bogaev R, Farrar DJ, et al. Young patients with nonischemic cardiomyopathy have higher likelihood of left ventricular recovery during left ventricular assist device support. *J Card Fail*. 2012;18(5):392-5.
37. Bergler-Klein J, Glaser F, Bartko P, Binder T. Echokardiographie: Stellenwert und Anwendungen in der Kardiologie. *Austrian Journal of Cardiology*. 2013;20(3-4):86-103.
38. Santamore WP, Gray LA, Jr. Left ventricular contributions to right ventricular systolic function during LVAD support. *The Annals of thoracic surgery*. 1996;61(1):350-6.
39. Houston BA, Shah KB, Mehra MR, Tedford RJ. A new "twist" on right heart failure with left ventricular assist systems. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2017;36(7):701-7.

8. Lebenslauf

Name, Vorname Reiser, Aurelia Elena

Geschlecht: weiblich

Geburtsdatum: 30.01.1994

Heimatort und Kanton: von Winterthur ZH

Ausbildung:

1999-2006 International School of Schaffhausen ISSH, Schaffhausen

2006-2007 Sekundarschule Gelbhausgarten, Schaffhausen

2007-2011 Kantonsschule Schaffhausen, Schaffhausen
Maturität (2011)

2011-2013 ETH Zürich, Zürich, Interdisziplinäre Naturwissenschaften,
biologisch-chemische Fachrichtung

2013 - heute Universität Zürich, Zürich, Humanmedizin
Bachelor of Medicine (2016)

9. Erklärung

Masterarbeit

Ich erkläre ausdrücklich, dass es sich bei der von mir im Rahmen des Studiengangs
Master of Medicine (M Med)

eingereichten schriftlichen Arbeit mit dem Titel

Einfluss der Assist-Device-Therapie auf die kardiale links- und rechtsventrikuläre Funktion

um eine von mir selbst und ohne unerlaubte Beihilfe sowie *in eigenen Worten* verfasste
Masterarbeit* handelt.

Ich bestätige überdies, dass die Arbeit als Ganzes oder in Teilen weder bereits einmal zur
Abgeltung anderer Studienleistungen an der Universität Zürich oder an einer anderen
Universität oder Ausbildungseinrichtung eingereicht worden ist.

Verwendung von Quellen

Ich erkläre ausdrücklich, dass ich *sämtliche* in der oben genannten Arbeit enthaltenen Bezüge
auf fremde Quellen (einschliesslich Tabellen, Grafiken u. Ä.) als solche kenntlich gemacht
habe. Insbesondere bestätige ich, dass ich *ausnahmslos* und nach bestem Wissen sowohl bei
wörtlich übernommenen Aussagen (Zitaten) als auch bei in eigenen Worten wiedergegebenen
Aussagen anderer Autorinnen oder Autoren (Paraphrasen) die Urheberschaft angegeben
habe.

Sanktionen

Ich nehme zur Kenntnis, dass Arbeiten, welche die Grundsätze der
Selbstständigkeitserklärung verletzen – insbesondere solche, die Zitate oder Paraphrasen
ohne Herkunftsangaben enthalten –, als Plagiat betrachtet werden und die entsprechenden
rechtlichen und disziplinarischen Konsequenzen nach sich ziehen können (gemäss §§ 7ff der
Disziplinarordnung der Universität Zürich sowie §§ 51ff der Rahmenverordnung für das
Studium in den Bachelor- und Master-Studiengängen an der Medizinischen Fakultät der
Universität Zürich

Ich bestätige mit meiner Unterschrift die Richtigkeit dieser Angaben.

Datum: 18.01.2019

Name: Reiser

Vorname: Aurelia Elena

Unterschrift:

* Falls die Masterarbeit eine Publikation enthält, bei der ich Erst- oder Koautor/-in bin, wird
meine eigene Arbeitsleistung im Begleittext detailliert und strukturiert beschrieben.